

# Nuklearmedizinische Kontrolle der Nierenfunktion im Langzeitverlauf nach peptidvermittelter Radiorezeptorthherapie neuroendokriner Tumore

Auswertung der Nierenfunktionsparameter von Patienten mit einem  
neuroendokrinen Tumor, die von 2001 bis 2008 in der Klinik für Molekulare  
Radiotherapie der Zentralklinik Bad Berka behandelt wurden

## Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)  
vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Sebastian Thomas Georg Lutterberg  
geboren am 16. November 1977 in Sömmerda

## Gutachter

1. Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Jena
2. PD Dr. Martin Busch, Jena
3. Prof. Dr. Richard P. Baum, Bad Berka

Tag der öffentlichen Verteidigung: 3. März 2020

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>iii</b>
<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>3</b>
2.1 Krankheitsbilder . . . . .	3
2.1.1 NET der Schilddrüse . . . . .	4
2.1.2 NET der Lunge . . . . .	4
2.1.3 Phäochromozytom . . . . .	4
2.1.4 NET des Magens . . . . .	4
2.1.5 NET des Pankreas . . . . .	5
2.1.6 NET des Darms . . . . .	6
2.1.7 NET der Appendix . . . . .	6
2.1.8 NET des Rektums . . . . .	6
2.2 TNM-Klassifikation neuroendokriner Tumoren . . . . .	6
2.3 Nierenfunktion . . . . .	7
2.3.1 Nuklearmedizinische Verfahren zur Bestimmung der Nierenfunktion	9
2.4 Peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie . . . . .	10
<b>3 Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>4 Material und Methodik</b>	<b>14</b>
4.1 Patienten . . . . .	14
4.2 Daten . . . . .	15
4.3 Auswertung . . . . .	15
4.4 Bestimmung der Nierenfunktion . . . . .	16
4.4.1 Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate . . . . .	16
4.4.2 Bestimmung der tubulären Extraktionsrate . . . . .	16
4.5 Ablauf der Nierenfunktionsdiagnostik . . . . .	17
4.6 Auswertung der Nierenfunktionsdiagnostik . . . . .	17
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>19</b>
5.1 Auswertung nach verwendetem therapeutischen Radionuklid . . . . .	19
5.1.1 Abhängigkeit vom Risikofaktor Diabetes mellitus . . . . .	22
5.1.2 Abhängigkeit vom Risikofaktor arterielle Hypertonie . . . . .	24
5.2 Auswertung nach dem Risikofaktor Diabetes mellitus . . . . .	27
5.3 Auswertung nach dem Risikofaktor arterielle Hypertonie . . . . .	29
5.3.1 Abhängigkeit der Nierenfunktion von einer ACE-Hemmer-Einnahme	31

## *Inhaltsverzeichnis*

5.4	Auswertung nach Nephroprotektion . . . . .	33
5.4.1	Aminosäure-Nephroprotektion . . . . .	33
5.4.2	Gelafusal-Nephroprotektion . . . . .	34
5.5	Auswertung nach applizierter Aktivität . . . . .	35
5.5.1	<sup>177</sup> Lutetium-DOTA-TATE . . . . .	35
5.5.2	<sup>90</sup> Yttrium-DOTA-TOC . . . . .	38
5.5.3	Kombinationstherapie mit <sup>177</sup> Lutetium-DOTA-TATE und <sup>90</sup> Yttrium-DOTA-TOC . . . . .	40
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>44</b>
6.1	Patienten . . . . .	44
6.2	Radionuklid . . . . .	44
6.2.1	Abhängigkeit vom Risikofaktor Diabetes mellitus . . . . .	45
6.2.2	Abhängigkeit vom Risikofaktor arterielle Hypertonie . . . . .	46
6.3	Diabetes mellitus . . . . .	47
6.4	Arterielle Hypertonie . . . . .	47
6.4.1	Abhängigkeit der Nierenfunktion von einer ACE-Hemmer-Einnahme . . . . .	48
6.5	Nephroprotektion . . . . .	49
6.6	Applizierte Aktivität . . . . .	49
6.6.1	<sup>177</sup> Lutetium-DOTA-TATE . . . . .	49
6.6.2	<sup>90</sup> Yttrium-DOTA-TOC . . . . .	50
6.6.3	Kombinationstherapie mit <sup>177</sup> Lutetium-DOTA-TATE und <sup>90</sup> Yttrium-DOTA-TOC . . . . .	51
6.7	Zusammenfassende Beurteilung . . . . .	51
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>52</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>57</b>
	<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>58</b>

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Amino Acid Transporter
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHT	Arterielle Hypertonie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APUD	Amine Precursor and Decarboxylation
CTC	Common Toxicity Criteria
cts	Counts (Zählrate)
DOTA	Tetra-aza-cyclo-dodecane-tetraacetic-acid
DOTA-TOC	Tetra-aza-cyclo-dodecane-tetraacetic-acid-Phe1-Tyr3-Octreotid
DTPA	Diethylen-triamin-penta-essigsäure(-acid)
ECL-Zellen	Enterochromaffine Zellen
E <sub>max</sub>	maximale Energie
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ERPF	Effektiver renaler Plasmafluss
FDG	Fluor-desoxy-glucose
GBq	Gigabecquerel
GEP-NET	Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumore
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HWZ	Halbwertszeit

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
i. v.	intravenös
kD	Kilodalton
$^{177}\text{Lu}$	$^{177}\text{Lutetium}$
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MBq	Megabecquerel
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
min	Minute
NET	Neuroendokriner Tumor
OAT	Organic Anion Transporter
OCT	Organic Cation Transporter
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p. i.	post injectionem
PP	pankreatisches Polypeptid
PRRT	Peptidvermittelte Radio-Rezeptor-Therapie
$R_{\max}$	maximaler Radius
SD	standard deviation / Standardabweichung
$\text{sst}_2$	Somatostatinrezeptor Subtyp 2
SSTR	Somatostatinrezeptor
$T_{1/2}$	Halbwertszeit
TER	Tubuläre Extraktionsrate
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{99\text{m}}\text{Technetium}$
TNM	Tumor Nodes Metastases
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

## *Abkürzungsverzeichnis*

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
v. a.	vor allem
vs.	versus
WHO	World Health Organization
$^{90}\text{Y}$	$^{90}\text{Yttrium}$
z. T.	zum Teil



# 1 Zusammenfassung

**Ziel:** In dieser Studie wurde die Nierenfunktion im Langzeitverlauf nach peptidvermittelter Radiorezeptorthherapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren untersucht. Das Ziel war herauszufinden, welchen Einfluss die Therapie mit den verwendeten Radiopharmaka  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE und  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC sowie deren Kombination auf die renale Funktion hat. Darüber hinaus sollte der Einfluss von potentiell nephroprotektiven Substanzen, wie die Einnahme von ACE-Hemmern, als auch von nierenschädigenden Faktoren, wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie analysiert werden.

**Methodik:** Von 2001 bis einschließlich 2008 wurden in der Klinik für Molekulare Radiotherapie an der Zentralklinik Bad Berka insgesamt 497 Patienten wegen eines neuroendokrinen Tumors unterschiedlicher Lokalisationen mittels peptidvermittelter Radiorezeptorthherapie behandelt. Aus dieser Gruppe wurde ein Kollektiv von 425 Patienten selektiert. Bei den Patienten wurde vor der ersten Radiorezeptorthherapie sowie nach jeder weiteren Behandlung die tubuläre Extraktionsrate mittels  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>-Szintigraphie und die glomeruläre Filtrationsrate mittels  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA bestimmt.

**Ergebnisse und Diskussion:** Entsprechend der applizierten Therapie wurde das Kollektiv in drei Gruppen,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  und die Kombination aus beiden Radionukliden, geteilt und die tubuläre Extraktionsrate sowie die glomeruläre Filtrationsrate ausgewertet. In allen drei Gruppen war statistisch eine geringe, klinisch nicht relevante Abnahme sowohl der TER als auch der GFR zu verzeichnen.

Im nächsten Schritt wurden die drei Behandlungsgruppen in Abhängigkeit des Risikofaktors Diabetes mellitus betrachtet. Bei den  $^{177}\text{Lu}$  behandelten Patienten wurde in der Nicht-Diabetiker-Gruppe ein signifikanter Abfall der TER beobachtet. Bei der GFR hingegen gab es keine signifikante Veränderung. In den Gruppen  $^{90}\text{Y}$  und  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Kombination war unabhängig vom Risikofaktor Diabetes mellitus eine statistisch signifikante Reduktion sowohl der TER als auch der GFR zu konstatieren.

Die drei erstgenannten Therapiegruppen wurden nun ebenfalls hinsichtlich des Risikofaktors arterielle Hypertonie untersucht. Eine statistisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion wurde, außer bei der GFR der  $^{177}\text{Lu}$  therapierten Patienten, unabhängig vom Vorliegen einer arteriellen Hypertonie beobachtet.

Weiterhin wurden, unabhängig vom applizierten Radionuklid die diabeteskranken mit den diabetesgesunden Patienten verglichen. In beiden Gruppen fielen die Nierenfunktionsparameter statistisch signifikant ab, wenngleich bei den Diabetikern eine prozentual größere Abnahme zu verzeichnen war.

Der Einfluss des Risikofaktors arterielle Hypertonie auf die Nierenfunktion wurde in einer weiteren Untersuchungsreihe analysiert. Sowohl in der Gruppe mit arterielle Hypertonie, als auch in der Gruppe mit normalen Blutdruckwerten fielen die Nierenfunktionsparam-

## 1 Zusammenfassung

ter TER und GFR signifikant ab. Die tubuläre Extraktionsrate nahm mit 10,7 % in der Hypertoniker-Gruppe stärker ab, als in der Vergleichsgruppe (7,4 %). Bei der GFR war zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied zu konstatieren. Im zweiten Schritt wurde zusätzlich zur arteriellen Hypertonie die Änderung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Einnahme von ACE-Hemmern untersucht. Auch hier zeigte sich eine Abnahme sowohl der TER als auch der GFR in allen Gruppen, wenngleich diese bei normotensiven Patienten unter ACE-Hemmer-Einnahme nicht signifikant war. Diese Gruppe umfasst jedoch lediglich 12 Patienten, so dass eine statistische Aussage nur sehr eingeschränkt möglich ist. Auffällig war, dass die Abnahme beider Nierenfunktionsparameter in den Gruppen ohne ACE-Hemmer geringer ausfiel.

Die Art der Nephroprotektion stand in einer weiteren Untersuchungsreihe im Fokus. Sowohl in der Aminosäure-Gruppe als auch in der Gelafusal-Gruppe kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Nierenfunktion, wenngleich die Abnahme bei der Aminosäure-Gruppe stärker ausgeprägt war.

Abschließend wurde der Einfluss der applizierten Therapieaktivität auf die Nierenfunktion untersucht. Dazu wurden die drei Behandlungsgruppen nochmals entsprechend der applizierten Aktivität unterteilt. Bei Lutetium erfolgte die Einteilung wie folgt:  $< 10 \text{ GBq}$ ,  $\geq 10 \text{ GBq}$  bis  $< 15 \text{ GBq}$ ,  $\geq 15 \text{ GBq}$  bis  $< 20 \text{ GBq}$ ,  $\geq 20 \text{ GBq}$  bis  $< 25 \text{ GBq}$  und  $\geq 25 \text{ GBq}$ . In allen Gruppen konnte eine Abnahme sowohl der TER als auch der GFR beobachtet werden, allerdings war nur die Abnahme der TER in der Gruppe  $\geq 10 \text{ GBq}$  bis  $< 15 \text{ GBq}$  signifikant. Die mit Yttrium behandelten Patienten wurden folgendermaßen unterteilt:  $< 5 \text{ GBq}$ ,  $\geq 5 \text{ GBq}$  bis  $< 10 \text{ GBq}$ ,  $\geq 10 \text{ GBq}$  bis  $< 15 \text{ GBq}$ ,  $\geq 15 \text{ GBq}$  bis  $< 20 \text{ GBq}$  und  $\geq 20 \text{ GBq}$ . Die Gruppen  $< 5 \text{ GBq}$ ,  $\geq 15 \text{ GBq}$  bis  $< 20 \text{ GBq}$  und  $\geq 20 \text{ GBq}$  konnte aufgrund der geringen Patientenzahl statistisch nicht ausgewertet werden. Die beiden Gruppen  $\geq 5 \text{ GBq}$  bis  $< 10 \text{ GBq}$  und  $\geq 10 \text{ GBq}$  bis  $< 15 \text{ GBq}$  zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der Nierenfunktion. Patienten, die eine Kombination erhielten, wurden in die Untergruppen  $\geq 5 \text{ GBq}$  bis  $< 10 \text{ GBq}$ ,  $\geq 10 \text{ GBq}$  bis  $< 15 \text{ GBq}$ ,  $\geq 15 \text{ GBq}$  bis  $< 20 \text{ GBq}$ ,  $\geq 20 \text{ GBq}$  bis  $< 25 \text{ GBq}$  und  $\geq 25 \text{ GBq}$  unterteilt. Abgesehen von der GFR in der Gruppe  $\geq 10 \text{ GBq}$  bis  $< 15 \text{ GBq}$  lag eine statistisch signifikante Abnahme der Nierenfunktionsparameter vor.

**Schlussfolgerung:** Es konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom applizierten Nuklid, von Risikofaktoren oder auch der Art der Nephroprotektion die Nierenfunktion durch eine Radiorezeptorthherapie abnimmt. Andererseits ist die Abnahme, wenngleich statistisch signifikant, nach klinischen Gesichtspunkten marginal und bedurfte in keinem Fall einer gezielten therapeutischen Intervention (Grad 1 nach CTC-Kriterien). Im Schnitt nahmen die TER von 86,5% auf 78,1% um 8,4%-Punkte und die GFR von 98,8% auf 92,4% um 6,4%-Punkte ab. Nach der allgemein verwendeten Nomenklatur entsprechen sowohl die Ausgangs- als auch die Endwerte einer normalen Nierenfunktion. Unterstrichen wird dieser Sachverhalt auch durch die Quote von lediglich 7 Patienten, die wegen renaler Einschränkungen die Therapie abbrechen mussten, dies entspricht 1,6 %.

## 2 Einleitung

### 2.1 Krankheitsbilder

Oberndorfer (Oberndorfer 1907) unterschied 1907 als Erster die karzinoiden Tumoren von den Karzinomen des Magen-Darm-Traktes. Das Wissen über die Entwicklung und das biologische Verhalten der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumore hat sich jedoch in den letzten Jahrzehnten Dank großer Fortschritte in der klinischen und morphologischen Diagnostik sowie der molekularbiologischen Forschung so erweitert, dass diese Einteilung nicht mehr ausreichend war. Williams und Sandler unterteilten die Karzinoide 1963 nach embryogenetischen Gesichtspunkten in Vorderdarm- ("foregut": Lunge, Magen, Duodenum, proximales Jejunum und Pankreas), Mitteldarm- ("midgut": distales Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) und Enddarm-Karzinoide ("hindgut": Kolon und Rektum) (Williams und Sandler 1963). Diese Klassifikation erwies sich als zu ungenau für die Unterscheidung biologisch relevanter Tumorentitäten und setzte sich deshalb langfristig nicht durch. Die WHO-Klassifikation von 1980 wurde dementsprechend im Jahr 2000 angepasst. Im Einzelnen wurde zwischen hoch differenzierten neuroendokrinen Tumoren, mit eher benignem Verhalten, dem hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinom, welches durch sein niedrigmalignes Verhalten charakterisiert ist, und dem gering differenzierten (meist kleinzelligen) neuroendokrinen Karzinom, welches eine hohe Malignität aufweist, unterschieden (Klöppel et al. 2003, DeLellis 2004). <sup>1</sup>

Phänotypisch sind die Zellen der GEP-NET dem System der disseminierten neuroendokrinen Zellen zuzuordnen, die früher Feyerter (Feyrter 1952) als helle Zellen und Pears (Pearse 1969) als APUD-Zellen bezeichneten. Die Bezeichnung neuroendokrin geht auf die Verwandtschaft mit neuronalen Zellen bezüglich der Expression von bestimmten Proteinen wie Synaptophysin, neurospezifische Enolase oder Chromogranin A zurück (Göke et al. 2008). In den meisten Fällen exprimieren diese Tumoren auch Somatostatinrezeptoren, die man sich sowohl zur bildgebenden Diagnostik, als auch bei der Therapie zunutze macht.

Neuroendokrine Tumore gehen von entarteten Zellen des APUD-Systems aus. Dies sind hormonaktive Zellen des Magen-/Darmtraktes und endokriner Drüsen. Sie werden auch als gastroenteropankreatische Tumore bezeichnet. Zu den neuroendokrinen Tumoren zählen auch das Phäochromozytom, Paragangliome und das medulläre Schilddrüsenkarzinom.

---

<sup>1</sup>Weitere Änderungen der WHO-Klassifikation erfolgten inzwischen 2010 und zuletzt 2017.

### 2.1.1 NET der Schilddrüse

Hier ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom zu nennen. Es tritt sowohl sporadisch als auch hereditär auf. Diese Tumore gehen von den Calcitonin produzierenden C-Zellen der Schilddrüse aus. Die sporadische Form hat einen Anteil von ca. 80 % (Ponder 1984). Die hereditäre Form ist zu den multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2 (MEN-2) zu zählen. MEN-2 ist ein seltenes autosomal dominant vererbtes Syndrom. Betroffen sind vorwiegend Patienten mittleren Alters (Easton et al. 1989).

### 2.1.2 NET der Lunge

Neuroendokrine Neoplasien der Lunge leiten sich von diffus im Körper verteilten enterochromaffinen Zellen ab. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren aufgrund der zur Verfügung stehenden Diagnostik deutlich angestiegen. Sie machen etwa 1 - 2 % aller Lungentumoren und ca. 20 - 30 % aller neuroendokrinen Neoplasien aus. Die Mehrzahl der Tumore entsteht in den proximalen Atemwegen (Sayeg et al. 2014).

### 2.1.3 Phäochromozytom

Charakteristisch ist die Phäochromozytom-Trias Schwitzen, Palpitationen und Kopfschmerzen bei hypertensiven Patienten. Ursache ist ein Katecholamin-produzierender Tumor, der von den Chromaffinzellen der Nebenniere ausgeht. Bei einem von 1000 Patienten wird die Hypertonie von einem Phäochromozytom verursacht (Cryer 1992). Die Malignität des Phäochromozytoms wird an der Metastasierung, vor allem in Leber, Niere und Pankreas festgemacht. Etwa 10 % aller Phäochromozytome entarten maligne. Ein Teil der Tumore wird zu den multiplen endokrinen Tumoren Typ 2 gezählt. Bei Typ 2a kommt es neben dem Phäochromozytom zu einem medullären Schilddrüsenkarzinom und einem primären Hyperparathyreoidismus. Typ MEN 2b ist durch ein Phäochromozytom, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, multiple muköse Neurome sowie marfanoide Eigenschaften gekennzeichnet (Ponder 1984, DeLellis 2004).

### 2.1.4 NET des Magens

Diese Tumore gehen von den ECL-Zellen des Magens aus. Sie haben die Fähigkeit Hormone zu produzieren. Dazu gehören Gastrin, Histamin und seltener Serotonin. Die NET des Magens werden in Typ 1 bis 4 eingeteilt. Typ 1 bis 3 sind gut differenzierte Tumore, Typ 4 ist schlecht differenziert.

**Typ 1** ist der häufigste NET des Magens. Er tritt nur bei chronisch atrophischer Gastritis und in höherem Lebensalter auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Bei diesem Typ tritt kein hormonelles Syndrom auf. Es kommt zu einer Zerstörung der Parietalzellen

## 2 Einleitung

durch Autoantikörper, was zu einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, und im weiteren Verlauf zu einer Anämie führt. Typ 1 Tumore metastasieren sehr selten, erst ab einer Tumorgöße von über 2 cm sind Lymphknotenmetastasen möglich.

**Typ 2** Tumore sind selten und treten meist in Verbindung mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 auf. Diese Tumore produzieren Gastrin. Dieses ist Wachstumsreiz für die ECL-Zellen, was zur Förderung des Tumorwachstums und zur Metastasierung führt. Weiterhin ist eine gesteigerte Bildung und Ausschüttung von Salzsäure zu beobachten. Dadurch kommt es zu rezidivierenden gastralen und duodenalen Ulcera.

**Typ 3** ist der zweithäufigste NET des Magens. Er entwickelt sich aus den ECL-Zellen und tritt sporadisch auf. Diese Tumore produzieren Serotonin, was zu einem Karzinoidsyndrom führt. Die Histamin-Produktion bedingt das so genannte atypische Karzinoid-Syndrom. Häufig sind diese Tumore bei Erstdiagnose größer 2 cm und bereits metastasiert.

**Typ 4** ist ein selten und sporadisch auftretender Tumor. Seine Zellen haben kaum noch Ähnlichkeit mit neuroendokrinem Gewebe. Charakteristisch für diesen Typ ist ein rasches und aggressives Wachstum. Die Prognose ist schlecht (Fottner 2007).

### 2.1.5 NET des Pankreas

Zu den hormonbildenden NET des Pankreas zählen das Insulinom, das Gastrinom, das Glukagonom und das VIPom. Bei ca. 50 % der Betroffenen kommt es zu Hormonüberschuss-syndromen. Die Prognose ist sehr viel günstiger als beim exokrinen Pankreaskarzinom.

90 % der Insulinome sind bei Erstdiagnose kleiner 2 cm und als benigne anzusehen. Charakteristische Symptome sind rezidivierende Hypoglykämien sowie neurologische oder psychiatrische Veränderungen.

Das Gastrinom führt zu ausgeprägten gastralen und duodenalen Ulzerationen, sowie zu einer Refluxösophagitis. Des Weiteren kommt es zu rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen. 60 % der Gastrinome sind maligne, jedoch gut differenziert.

Das Glukagonom ist ein sehr seltener hormon-produzierender, meist maligner Tumor der von den A-Zellen des Pankreas ausgeht. Der Tumor sezerniert das stoffwechselaktive Glukagon. Er macht etwa 1 % aller Pankreastumore aus.

Das VIPom ist eine seltene maligne Neoplasie des Pankreas. Der Tumor produziert das vasoaktive intestinale Polypeptid. Dadurch kommt es zu einer charakteristischen Symptom-

konstellation aus wässrigen Diarrhoen, Hypokaliämie und Achlorhydrie (auch genannt als WDHA-Syndrom).

### 2.1.6 NET des Darms

Ca. 10 - 15 % dieser Tumore bilden Hormone oder Neurotransmitter (v. a. Serotonin). Bei Lebermetastasen kommt es zum Karzinoid-Syndrom mit Diarrhoe und Flush. Ein typischer Marker im Blut dieser Tumore ist Chromogranin A. Neuroendokrine Tumore des Darms befallen den kompletten Intestinaltrakt, 95 % findet man in Appendix, Ileum oder Rektum. Diese Tumore produzieren Serotonin, Substanz P, Kallikrein, Histamin und Neurotensin. Der Metabolit von Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure wird mit dem Urin ausgeschieden und kann als Tumormarker verwendet werden (Yee und Mulvihill 1995).

### 2.1.7 NET der Appendix

Häufig fallen NET der Appendix durch eine akute Appendizitis auf. Sie sind die häufigsten neuroendokrinen Tumore des Gastrointestinaltraktes. Sie metastasieren kaum. In mehr als 70 % der Fälle ist die Spitze der Appendix betroffen (Roggo et al. 1993).

### 2.1.8 NET des Rektums

Diese Tumore sind bei Erstdiagnose häufig kleiner 1 cm. Etwa 50 % der neuroendokrinen Rektumneoplasien sind asymptomatisch. Bei den symptomatischen NET des Rektums sind "typische" Symptome wie Hämatochezie, veränderte Stuhlgewohnheiten, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen zu nennen. Ein Karzinoid-Syndrom findet sich bei weniger als 1 % der Patienten, da sie nur selten Serotonin produzieren. Ihre Hormonproduktion konzentriert sich auf Glucagon-like-Peptid und PP; keines der beiden Peptide ruft spezifische klinische Symptome hervor (Scherübl und Klöppel 2009).

## 2.2 TNM-Klassifikation neuroendokriner Tumoren

Lange Zeit wurden neuroendokrine Tumore als Karzinoid, also karzinomähnlich, bezeichnet (Oberndorfer 1907). In den vergangenen Jahren hat sich jedoch herausgestellt, dass gastroenteropankreatische NET sehr heterogen sind. Von Experten der WHO wurden Anstrengungen unternommen, neuroendokrine Tumore mit benignem Verhalten (low risk) von gut differenzierten mit niedrigem Malignitätsgrad in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes zu unterscheiden. Gerade zur Therapieplanung und zum Abschätzen der Prognose waren weitere Differenzierungen notwendig.

## 2 Einleitung

Im November 2005 wurde von der European Neuroendocrine Tumor Society eine TNM-Klassifikation für gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore vorgestellt, die von einer Konsensuskonferenz bestätigt wurde. Man einigte sich auf jeweils eine TNM-Klassifikation für jeden Abschnitt des Gastrointestinaltraktes. Im Einzelnen sind das Duodenum und proximales Jejunum, der Magen, das Pankreas, distales Jejunum und Ileum, Appendix, Colon und Rektum.

Anhand dieser Klassifikation wurde für jeden Abschnitt eine Stadieneinteilung vorgenommen. Das Stadium 0 findet sich nur beim Magen, da dies das einzige Organ ist, in dem Carcinomata in situ beobachtet werden. Ansonsten teilt sich die Erkrankung jeweils in die Stadien I-IV (Rindi et al. 2006).

Durch die ENETS wurde auch ein Grading für neuroendokrine Tumore der genannten GI-Abschnitte festgelegt. Das Grading unterscheidet die verschiedenen Differenzierungsgrade, dabei einigte man sich auf die Anzahl der Mitosen in 10 high power fields und auf das Ki67-Antigen als wichtigste Kriterien. (Rindi et al. 2007, Rindi et al. 2006) Ki67 ist ein Proliferationsmarker, der in Zellen während des Zellzyklus in den Phasen G1, S, G2 und M exprimiert wird. Es stehen verschiedene Antikörper (z. B. MIB1) zum Anfärben zur Verfügung.

## 2.3 Nierenfunktion

Pro Minute fließen ca. 1,2 Liter Blut durch die Nieren. Ungefähr 1 % (12ml/min) wird als Primärharn abfiltriert. Das Primärfiltrat wird durch Sekretions- und Resorptionsprozesse in den Tubuli aufbereitet und ankonzentriert. Schließlich wird etwa 1 % (1,8 l) des Primärfiltrats pro Tag ausgeschieden.

Die glomeruläre Filtrationsrate ist abhängig von der Permeabilität der Glomeruluswand sowie der hydrostatischen und onkotischen Druckdifferenz zwischen Kapillarlumen und Bowman-Kapsel (siehe Abb. 1). Die Wand der glomerulären Kapillaren hält im Normalfall alle zellulären Partikel und hochmolekularen Plasmabestandteile zurück. Die Größenbegrenzung auf maximal 70 kD wird durch die Filtrationsschlitze vorgegeben.

Die einzelnen Tubulusabschnitte haben unterschiedliche Aufgaben. Sekretion und Rückresorption sind dabei aktiv oder passiv und z. T. hormonellen Einflüssen unterworfen. Es gibt Substanzen, die

- nur glomerulär filtriert werden
- filtriert und im Tubulus sezerniert werden
- filtriert und fast vollständig wieder rückresorbiert werden

## 2 Einleitung

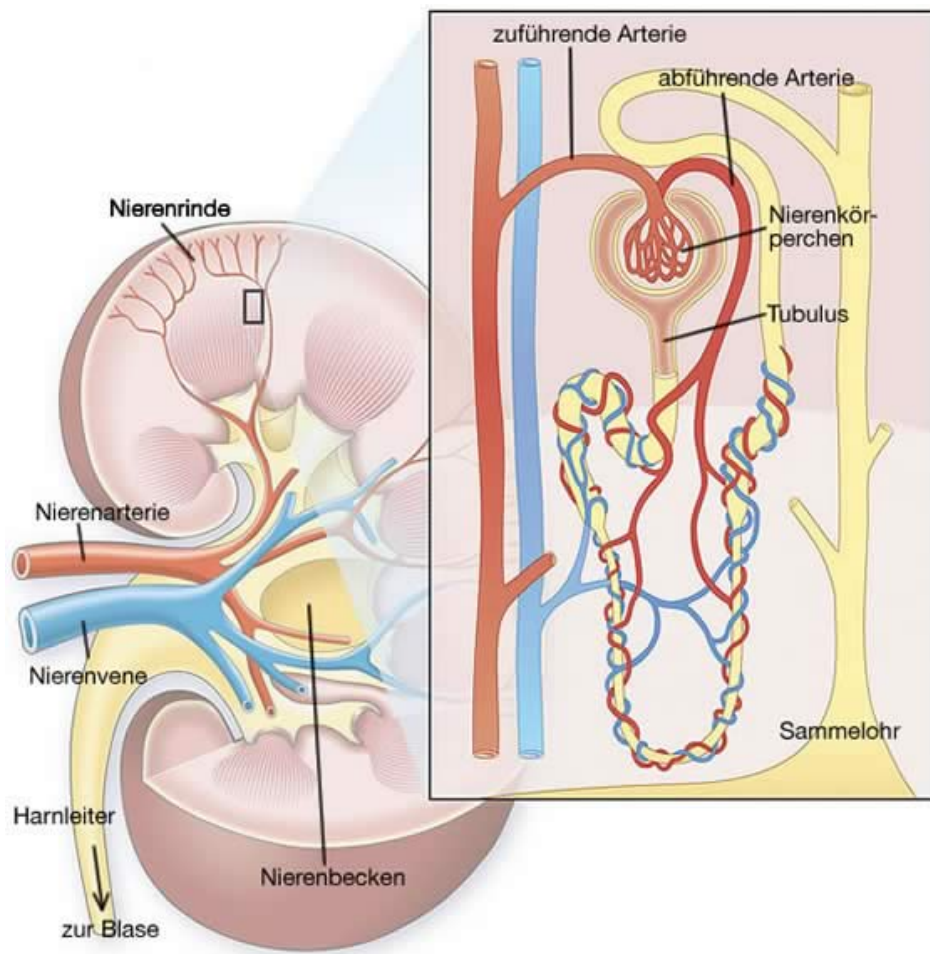


Abbildung 1: Aufbau eines Nephrons (Quelle: Prof. Dr. med. Michael Fischereider, Apotheken-Umschau)

- filtriert, sezerniert und z. T. wieder rückresorbiert werden

Am Ende des proximalen Tubulus sind bereits mehr als die Hälfte des abfiltrierten Wassers, der größte Teil des filtrierten Bicarbonats sowie Glucose und Aminosäuren rückresorbiert (Keller 2010).

Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus können die Nierenfunktion negativ beeinflussen. Etwa 35 - 45 % der Patienten mit insulinabhängigem Typ-1-Diabetes und etwa 20 % der Patienten mit nichtinsulinabhängigem Typ-2-Diabetes entwickeln nach 10 - 30-jährigem Krankheitsverlauf eine diabetische Nephropathie. Ca. 90 % der Diabetiker leiden an einem Typ-2-Diabetes (Kuhlmann und Walb 2008).

Bei Diabetikern spielen bereits in der Frühphase der diabetischen Nephropathie hämodynamische Veränderungen wie glomeruläre Hyperfiltration und Hyperperfusion eine Schlüsselrolle. Aufgrund verschobener Autoregulationsprozesse kommt es zur Änderung des arteriellen Widerstandes im afferenten und efferenten Schenkel mit Schwerpunkt auf der efferenten Seite und infolgedessen zur glomerulären Hypertension. Bedingt durch erhöhte intraglomeruläre Druckverhältnisse, kommt es zu einem Anstieg der mesangialen Matrixproduktion



und Verdickung der glomerulären Basalmembran, was letztlich zur Glomerulosklerose führt (Rüster und Wolf 2007).

Beim Hypertoniker betrifft die Schädigung v. a. den afferenten Schenkel. Hier kommt es zu einer Schädigung der mittleren bis kleineren Arterien. Eine Hypertrophie von Myofibroblasten und Kollagenbildung führt zur Intimaverdickung durch hyaline und eosinophile Ablagerungen. Die hypertensive Nephropathie ist jedoch eine Erkrankung der gesamten Niere: so finden sich gleichzeitig Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (Quack und Rump 2009).

Die Funktion der Glomeruli läßt sich mittels der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate, die der Tubuli mittels der tubulären Extraktionsrate, nuklearmedizinisch messen.

### 2.3.1 Nuklearmedizinische Verfahren zur Bestimmung der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion lässt sich mit den verschiedensten Verfahren mehr oder minder genau ermitteln. Einige haben eher experimentellen Charakter, andere haben sich im klinischen Alltag durchgesetzt. Hier ist vor allem die Bestimmung des Kreatinins im Plasma zu nennen, das eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion erlaubt. Da der Kreatininspiegel erst ab einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate von 50 % signifikant ansteigt, war dieser Parameter im Rahmen dieser Arbeit zu ungenau. Außerdem ist er abhängig von Muskelmasse, physischer Arbeit, Eiweißgehalt der Nahrung und Alter des Patienten (Müller-Suur und Durnad 2003). Aus diesem Grund soll im Folgenden nur auf die beiden verwendeten nuklearmedizinischen Methoden näher eingegangen werden.

Am genauesten und aussagekräftigsten hat sich die Nierenfunktionsszintigraphie erwiesen. Durch dieses Verfahren ist eine nicht invasive Beurteilung der seitengetrennten Nierenfunktion möglich. Des Weiteren lassen sich Aussagen zur renalen Durchblutung, den Abflussverhältnissen aus dem Nierenbeckenkelchsystem sowie der Blasenentleerung treffen. Das normale Renogramm hat drei Phasen: Die erste Phase (Perfusionsphase) zeigt einen schnellen Anstieg der Aktivität in der Nierenregion und korreliert mit der Perfusion der Nieren. Die zweite Phase (Sekretionsphase) zeigt den Gipfel des Aktivitätsanstiegs, dieser wird nach 2-5 min erreicht. In der dritten Phase (Exkretionsphase) kommt es zum allmählichen Aktivitätsabfall in der Nierenregion durch den Harntransport und zum Anstieg der Aktivität in der Harnblase. Die Halbwertszeit des Aktivitätsabfalls ist normalerweise unter 10 min (Keller 2010).

Sowohl die glomeruläre Filtrationsrate als auch die tubuläre Extraktionsrate werden mittels Nierenfunktionsuntersuchungen bestimmt, jedoch mit unterschiedlichen Radiopharmaka. Welche Substanz zum Einsatz kommt, hängt von dessen Eigenschaften ab. Wird das

Radiopharmakon vorwiegend tubulär sezerniert, eignet es sich zur Bestimmung der TER. Für die Messung der GFR wird eine Substanz verwendet, welche vornehmlich glomerulär filtriert wird.

Es wird die Ganzkörperclearance in ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche ermittelt. Zur Bestimmung der glomerulären oder tubulären Clearance gibt es unterschiedliche Methoden (Zajic und Moser 2004).

## 2.4 Peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie

Die Radionuklidtherapie eröffnet neben den traditionellen Säulen der onkologischen Behandlung (Operation, lokale Behandlungsverfahren, Chemo-/Biotherapie) eine neue Option für die Behandlung, insbesondere für Patienten, die eine Progression der Erkrankung unter Behandlung mit Octreotid zeigen. Während die Operation lokal oder lokoregionär meist eine Resektion mit kurativer Intention verfolgt, sind beim Vorliegen von Fernmetastasen die Optionen begrenzt.

Sowohl Chemo- als auch Strahlentherapie sind bei vielen neuroendokrinen Tumoren wenig effektiv, da diese ein langsames Wachstum, das heißt eine geringe Proliferationsrate aufweisen.

Im Gegensatz zu beiden vorgenannten Therapieoptionen beruht die nuklearmedizinische Therapie darauf, dass spezifische Stoffwechselprozesse oder Zelleigenschaften gezielt ausgenutzt werden. Das bekannteste Beispiel ist die Radio-Jod-Therapie zur Behandlung der Hyperthyreose, die bereits seit mehr als 75 Jahren etabliert ist. Die Radio-Jod-Therapie ist der Radiorezeptorthherapie methodisch sehr ähnlich. Das Vorhandensein spezifischer Rezeptoren auf der Zelloberfläche von neuroendokrinen Tumoren ermöglicht die passgenaue Bindung von Rezeptorliganden an den Somatostatinrezeptor (Baum et al. 2004).

Die beiden natürlich vorkommenden Somatostatine eignen sich jedoch wegen ihrer Instabilität nicht als Radiopharmazeutika. Der Durchbruch gelang mit der Einführung des Octreoids, einem zyklischen Octapeptid, das metabolisch deutlich stabiler ist und eine Plasmahalbwertszeit von 1,7 Stunden hat. Die Einführung kleiner Änderungen in der Aminosäuresequenz brachte eine Reihe neuer Somatostatinanaloge hervor, die jeweils ein unterschiedliches Affinitätsprofil zu den 5 bekannten Somatostatinrezeptoren aufweisen. Bei neuroendokrinen Tumoren ist vor allem sst<sub>2</sub> überexprimiert (Forrer 2008). Die meist verwendeten und industriell hergestellten Peptide sind Octreotid und Octreotate, sowie Tyrosin-Octreotid.

Als Liganden bei der Therapie neuroendokriner Tumore dienen vorwiegend DOTA-TATE oder DOTA-TOC (siehe Abb. 2). Diese können mit verschiedenen Radioisotopen markiert werden. Die am häufigsten eingesetzten Isotope sind <sup>90</sup>Yttrium und <sup>177</sup>Lutetium (Beta-

## 2 Einleitung

Strahler). Prinzipiell stehen aber auch Alpha- und Auger-Emitter für die Therapie zur Verfügung.

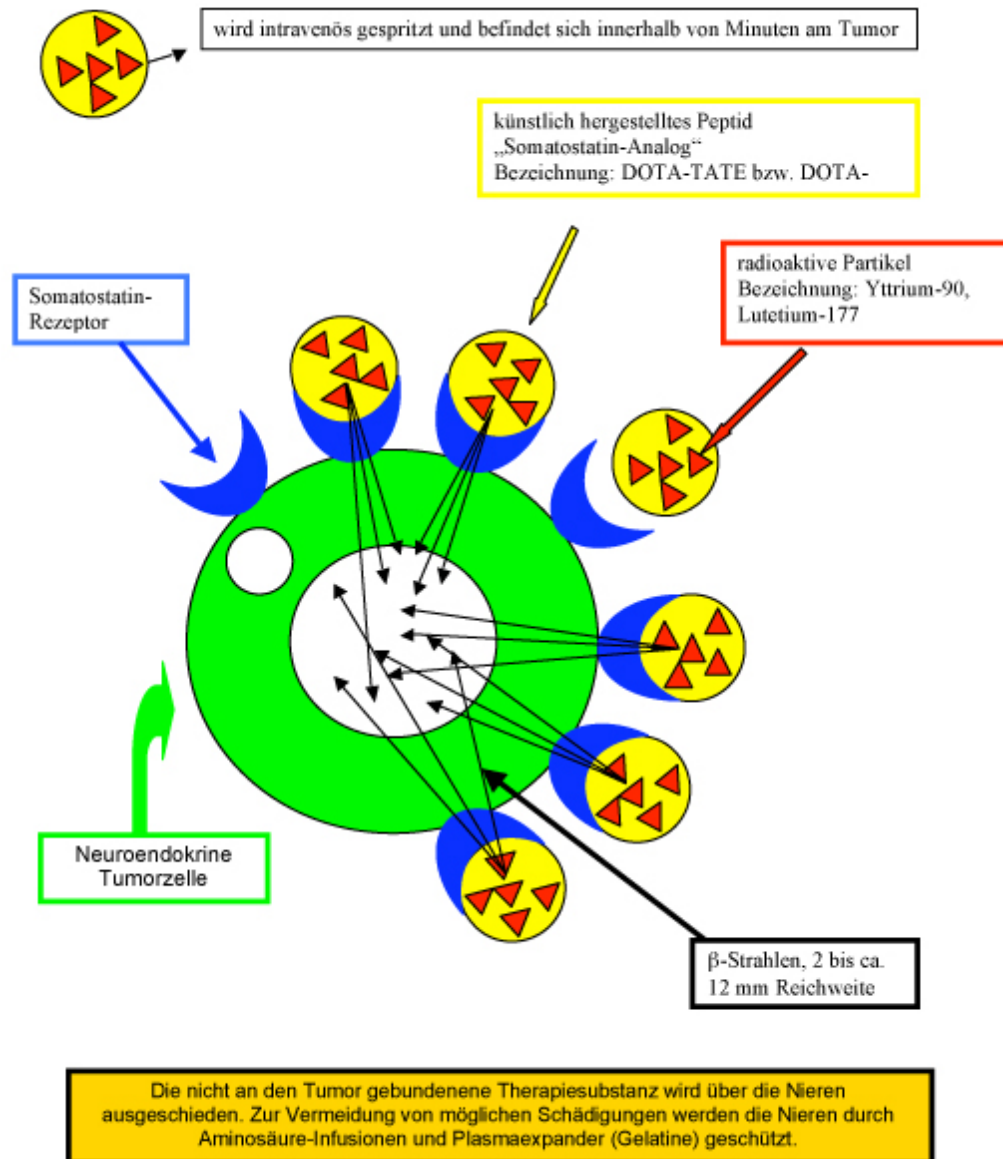


Abbildung 2: Schematische Darstellung der peptidvermittelten Radiorezeptorthherapie neuroendokriner Tumoren, Quelle: Klinik für Molekulare Radiotherapie, Zentralklinik Bad Berka

Die Radiorezeptorthherapie kann als sichere und sehr gut verträgliche Behandlung angesehen werden. Man muss zwischen zwei Nebenwirkungskategorien unterscheiden: akute und verzögerte unerwünschte Wirkungen, als Folge der inkorporierten Radioaktivität. Akute Nebenwirkungen treten unmittelbar bis wenige Tage nach der Applikation auf. Diese umfassen Übelkeit und Erbrechen sowie abdominelle Beschwerden der Patienten (Kwekkeboom et al. 2008). Die Nebenwirkungen treten unabhängig vom verwendeten Peptid und Radionuklid auf (Forrer 2008).

## *2 Einleitung*

Darüber hinaus kann es zu einer Toxizität als Folge der absorbierten Strahlendosis kommen. Gefährdete Organe sind vor allem die Nieren und das Knochenmark sowie sehr selten die Leber.

Die bei der PRRT eingesetzten Pharmaka werden zumeist i.v. appliziert und anschließend vorwiegend renal eliminiert. Daraus ergeben sich wichtige und nicht zu vernachlässigende Aspekte für die Nuklearmedizin.

### 3 Fragestellung

In dieser Arbeit soll die Wirkung der in der Zentralklinik Bad Berka zur Therapie neuroendokriner Tumoren eingesetzten Radiopharmaka auf die renale Funktion untersucht werden. Dazu wurde die Nierenfunktion vor und nach Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ lutetium-DOTA-TATE vs.  $^{90}\text{Y}$ ttrium-DOTA-TOC vs. der Kombination von beiden verglichen.

Ermittelt wurden die glomeruläre Filtrationsrate und die tubuläre Extraktionsrate als nuklearmedizinische Parameter der Nierenfunktion.

Des Weiteren wurde der Einfluss von nephroprotektiven bzw. nierenschädigenden Faktoren auf die Nierenfunktion bei Patienten, die eine Radiorezeptorthherapie erhielten, untersucht. Als nephroprotektiv wurde die Einnahme von ACE-Hemmern angenommen. Als nierenschädigende Faktoren wurden arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus untersucht.

## 4 Material und Methodik

### 4.1 Patienten

In den Jahren 2001 bis einschließlich 2008 wurden in der Klinik für Nuklearmedizin (2014 umbenannt in Klinik für Molekulare Radiotherapie) an der Zentralklinik Bad Berka 497 Patienten wegen eines metastasierten neuroendokrinen Tumors unterschiedlicher Lokalisation mittels peptidvermittelter Radiorezeptorthherapie behandelt.

Von 425 Patienten wurden behandlungs- und tumorspezifische Daten sowie insgesamt 3077 Nierenfunktionsparameter erfasst, die bei der vorliegenden retrospektiven Analyse Berücksichtigung fanden.

27 Patienten verstarben zwischen Diagnosestellung und dem zweiten Therapiezyklus, so dass allenfalls ein Ausgangswert der Nierenfunktion erfasst wurde. Diese Patienten konnten wegen der Kürze des Verlaufs nicht in die Arbeit aufgenommen werden.

Bei 6 Patienten wurde die Radiorezeptorthherapie wegen eines intrakraniellen Malignoms intrakavitär durchgeführt. Aufgrund fehlender systemischer Wirkung wurden diese Patienten nicht berücksichtigt.

Ein Patient erhielt die Therapie sowohl intravenös als auch intraarteriell in den Tumor appliziert. Die kumulativ verabreichte Dosis unterscheidet sich dementsprechend von der systemisch wirksamen.

9 Patienten wurden extern, mehrheitlich im Ausland, vor- oder nachbehandelt, so dass die Daten, aufgrund unterschiedlicher Messverfahren nicht vergleichbar waren.

Sehr lückenhafte Nierenfunktionsdaten lagen bei 29 Patienten aus dem Ausland vor.

Von 425 Patienten wurden 97 (22,8 %) mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE, 89 (21 %) mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC und 239 (56,2 %) mit der Kombination (Duo-PRRT) aus beiden Radiopharmaka behandelt.

Insgesamt litten 122 (28,7 %) Patienten an Diabetes mellitus und 169 (39,8 %) Patienten an einer arteriellen Hypertonie. Es wurden minimal ein und maximal acht Zyklen Radiorezeptorthherapie appliziert (Mittelwert = 3,58).

Das Durchschnittsalter beim ersten Zyklus lag bei 59,3 Jahren (21-79, SD = 10,8). Die Geschlechtsverteilung betrug 54,8 % Männer (233) zu 45,2 % Frauen (192).

### 4.2 Daten

In der Klinik für Molekulare Radiotherapie wurden neben den persönlichen Daten unter anderem das "Datum der Diagnosestellung", der "Tumortyp", das "Sterbedatum" und die "Anzahl der Therapiezyklen" neben weiteren über 250 Parametern in einer MS Access-Datenbank erfasst. Eine daraus extrahierte Patientenliste wurde für die Erstellung einer speziell für diese Arbeit konzipierten Datenbank genutzt. In diese wurden folgende Parameter aufgenommen: "Name", "Vorname", "Geburtsdatum", "kumulative Aktivität", "Anzahl der Therapiezyklen", "Art des Radionuklids", "Diabetes mellitus", "arterielle Hypertonie", "ACE-Hemmer", "Insulin", die Nierenfunktion nach jedem Therapiezyklus als "TER-0" - "TER-8" und "GFR-0" - "GFR-8" und die Art der "Nephroprotektion". TER und GFR wurden jeweils in Prozent der Norm erfasst. Die Daten wurden mittels der im Patientenmanagementsystem der Zentralklinik Bad Berka gespeicherten Arztbriefe und Befunde ergänzt.

### 4.3 Auswertung

Ausgewertet wurden das applizierte Radionuklid, das Vorhandensein von Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und / oder einer arteriellen Hypertonie, die Einnahme von ACE-Hemmern, die glomeruläre Filtrationsrate, die tubuläre Extraktionsrate und die verwendete Art der Nephroprotektion.

Aus den TER-Werten, TER-1 bis maximal TER-8 und den GFR-Werten, GFR-1 bis maximal TER-8, wurde jeweils patientenweise der Mittelwert MW\_post\_TER und MW\_post\_GFR errechnet. Dieser wurde jeweils als T1, also als Zeitpunkt nach Ende der Therapie angenommen. TER-0 bzw. GFR-0 wurden jeweils als Ausgangspunkt T0 definiert.

Mit Hilfe der Differenz aus T1 und T0 wurde sowohl grafisch (Histogramm und Q-Q-Diagramm) als auch mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft.

Das Kollektiv wurde entsprechend dem applizierten Radionuklid, Yttrium, Lutetium und der Kombination aus beiden, in 3 Gruppen aufgeteilt. Diese wurden nach der applizierten Nephroprotektion, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie mit und ohne Einnahme von ACE-Hemmern in Subgruppen gegliedert. Subgruppen mit weniger als 10 Patienten wurden nicht ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 20 der Firma IBM vorgenommen. Einzelne Grafiken wurden mit den Programmen "R" vom opensource R Project und Microsoft Excel erstellt.

## 4.4 Bestimmung der Nierenfunktion

Für die Nierenszintigraphie wurde das Radionuklid  $^{99m}\text{Tc}$  verwendet, ein monoenergetischer Gammastrahler mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden.

Zur Bestimmung der TER kam eine Gammakamera der Siemens Symbia-Serie sowie die dazu gehörige Software zum Einsatz.

### 4.4.1 Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Eine glomerulär freifiltrierbare Substanz hat im Plasma (P) die gleiche Konzentration wie im Filtrat. Wenn diese Substanz weder sezerniert noch resorbiert wird, dann ist die Ausscheidung dieser Substanz gleich der filtrierte Menge.

Die GFR wurde mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA bestimmt.

Das Radiopharmakon  $^{99}\text{Tc}$ -Technetium-DTPA verteilt sich nach intravenöser Injektion von 100 MBq im Extrazellularraum und wird fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration aus der Zirkulation entfernt. Mit einer HWZ von 100 min werden 99 % eliminiert, 1% mit einer HWZ von 7 Tagen. Innerhalb von 3-4 Minuten nach Injektion wird die höchste Aktivitätsaufnahme in den Nieren erreicht. Die Ausscheidung beträgt 95 % in 24 Stunden (Waller et al. 1987, Bares et al. 2017).

### 4.4.2 Bestimmung der tubulären Extraktionsrate

Die TER (Clearance) wird nuklearmedizinisch mit Hilfe der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>-Szintigraphie bestimmt. MAG<sub>3</sub> steht für Mercaptoacetyltryglycin. Das Verfahren hat sich als Goldstandard etabliert. Das Radiopharmakon hat eine Plasmaproteinbindung von 95 %. Der glomerulär filtrierte Anteil ist also nahezu vernachlässigbar und somit stimmt die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>-Clearance mit der tubulären Extraktionsrate annähernd überein. Die TER entspricht dem virtuellen Plasmavolumen - bezogen auf die Konzentration in der Nierenarterie - aus dem eine Substanz pro Minute durch tubuläre Extraktion vollständig entfernt wird (Krammer 2004). Für die Untersuchung werden 100 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -Technetium/kg Körpergewicht appliziert. Im Vergleich zu  $^{131}\text{I}$ -Hippuran verbesserte  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> die Bildqualität von Nierenszintigrammen, da das Radionuklid  $^{99m}\text{Tc}$  durch seine geringere Photonenenergie (140 keV anstelle von 364 keV) den Abbildungseigenschaften von Gammakameras entgegenkommt. Darüber hinaus ist die Strahlenbelastung durch die Untersuchung wegen des Wegfalls der Beta-Komponente und wegen der mit 6 Stunden erheblich kürzeren Halbwertszeit von  $^{99m}\text{Tc}$  erheblich geringer als bei Verwendung von  $^{131}\text{I}$ -o-Jod-Hippursäure (Taylor et al. 1987, Al-Nahhas et al. 1988).



## 4.5 Ablauf der Nierenfunktionsdiagnostik

Wie bei allen diagnostischen und therapeutischen Eingriffen, wird der Patient nach erfolgter Indikationsstellung aufgeklärt. Zirka eine Stunde vor der Untersuchung werden die Patienten ausreichend hydriert (10ml/kg Körpergewicht). Ein venöser Zugang wird gelegt, optimal sind zwei Zugänge für getrennte Injektion und Blutentnahme.

Der Untersuchungsablauf erfolgt für die Bestimmung der TER und der GFR entsprechend der Verfahrensanweisung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Zajic und Moser 2004).

Szintigraphische Aufnahmen erfolgen von dorsal in liegender Position.

Die i.v.-Injektion des Radiopharmakons erfolgt im Bolus, gleichzeitig startet die Aufnahme. Für die exakte Messung, muss die Aktivität der Spritze vor und nach Injektion im Bohrloch gemessen werden. Innerhalb der ersten Minute p. i. werden Perfusionsaufnahmen, anschließend Sequenzaufnahmen über 29 Minuten angefertigt. Hierfür wird regelmäßig ein Bild in der Matrix 128x128 gespeichert. Gleichzeitig werden die digitalen Daten in einem Rechnersystem aufgezeichnet (Krammer 2004).

Nach 30-60 min ( $\text{MAG}_3$ ) bzw. nach 120 min (DTPA) wird, möglichst aus einem separaten Zugang, eine Blutprobe entnommen und die Aktivität, unter Berücksichtigung des entsprechenden Kalibrierfaktors, im Bohrloch gemessen.

## 4.6 Auswertung der Nierenfunktionsdiagnostik

Entsprechend der cts/min, die im Bohrloch bestimmt werden, lässt sich die auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche normierte TER bzw. GFR in ml/min errechnen. Die computergestützte Clearance-Berechnung erfolgt nach Eingabe von Zählrate, Messzeiten, applizierter Aktivität, Zeitpunkt der Blutentnahme, Körpergröße und -gewicht sowie Lebensalter. Mit der nachfolgenden Formel erfolgt die Umrechnung in Prozent:

$$\text{TER/GFR in Prozent} = 100 \% \frac{\text{normierte TER/GFR}}{\text{Normwert}}$$

Anschließend werden das Sequenzszintigramm, das Renogramm und die Clearance-Bestimmung beurteilt und dokumentiert sowie der Untersuchungsbefund erstellt.

Hierbei wird die Nierenfunktion wie folgt eingeordnet:

- 70-120 % normale Nierenfunktion
- 50-70 % leicht reduzierte Nierenfunktion

- 30-50 % mittelgradig reduzierte Nierenfunktion
- < 30 % hochgradig reduzierte Nierenfunktion

Im Sequenzsintigramm erfolgt die Beurteilung von Perfusion, Beginn der Sekretion, Lage, Größe und Form der Nieren sowie Nierenbecken, Parenchymdefekte und der Abfluss aus dem Nierenbeckenkelchsystem und dem Ureter sowie der Zeitpunkt der Blasenfüllung.

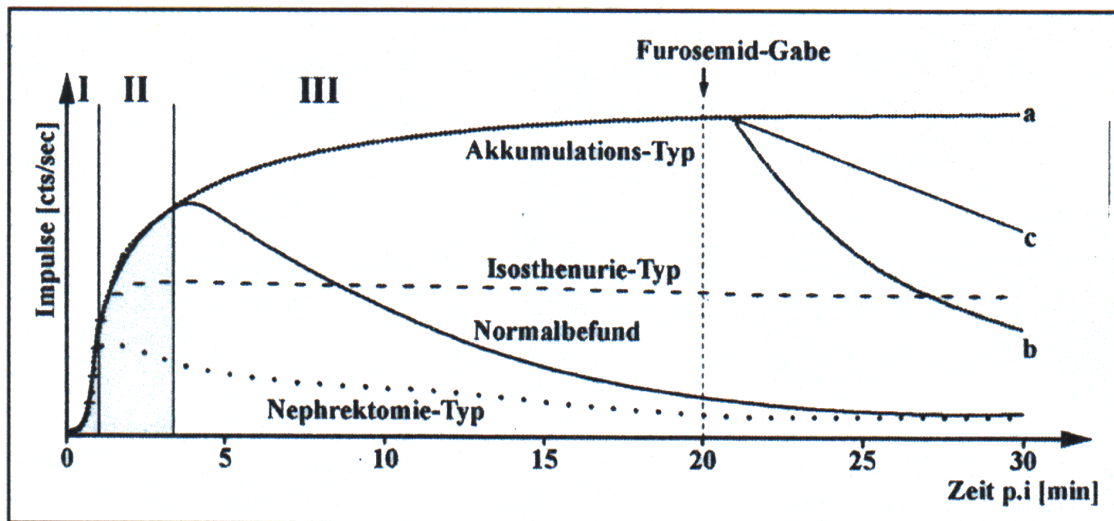


Abbildung 3: Nierenfunktionskurve, Verlauf a: funktionell relevante Abflussverzögerung, konvexer Kurvenverlauf nach Furosemid-Gabe bzw. <50 % Abfall 30 min p.i. + Entleerungshalbwertszeit nach Furosemid-Gabe > 20 min; Verlauf b: funktionell nicht relevante Abflussverzögerung, konkaver Kurvenverlauf erst nach Furosemid-Gabe bzw. < 50 % Abfall 30 min p.i. + Entleerungshalbwertszeit nach Furosemid-Gabe < 10 min; Verlauf c: Grenzbefund, linearer Kurvenverlauf nach Furosemid-Gabe bzw. 10 - 20 min HWZ (Zajic und Moser 2004)

Mit dem Renogramm (Abb. 3) wird die seitengetrennte Nierenfunktion beurteilt. Eine normale Renogrammkurve setzt sich aus drei Phasen zusammen:

- Phase I: Anflutungsphase, steiler Anstieg, ca. 30 sec.
- Phase II: Sekretionsphase, abgeflachter Anstieg, ca. 45.-120. sec.
- Phase III: Exkretionsphase, kontinuierlich abfallend (Zajic und Moser 2004).

## 5 Ergebnisse

Die Auswertungen wurden jeweils nach TER und GFR getrennt vorgenommen. Die Gruppengrößen weichen zum Teil von den tatsächlich zur Verfügung stehenden Gruppengrößen ab, da bei wenigen Patienten nicht immer alle Parameter bestimmt wurden.

### 5.1 Auswertung nach verwendetem therapeutischen Radionuklid

Die tubuläre Extraktionsrate und die glomeruläre Filtrationsrate wurden, entsprechend dem applizierten Radiotherapeutikum getrennt betrachtet.

Insgesamt erhielten 97 Patienten eine Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ tetium-DOTA-TATE, 89 mit  $^{90}\text{Y}$ ttrium-DOTA-TOC und 239 eine Kombination aus  $^{177}\text{Lu}$ tetium und  $^{90}\text{Y}$ ttrium.

#### Auswertung der TER

In dieser Gruppe erhielten 92 Patienten eine Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ tetium, 79 eine Therapie mit  $^{90}\text{Y}$ ttrium und 192 Patienten eine Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ tetium plus  $^{90}\text{Y}$ ttrium (Abb. 4 und 5).

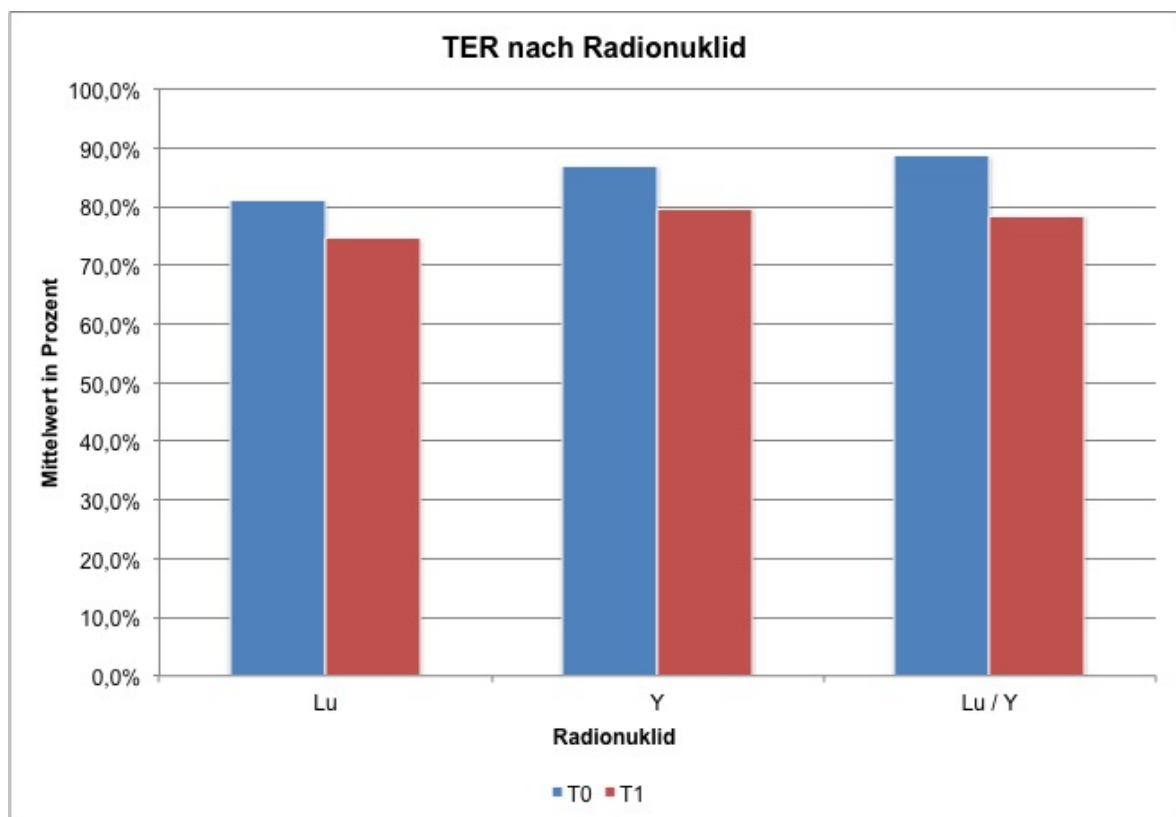


Abbildung 4: Tubuläre Extraktionsrate nach appliziertem Radionuklid: Gegenüberstellung der Therapie-Radionuklide

## 5 Ergebnisse

Bei den mit  $^{177}\text{Lu}$  behandelten Patienten betrug der TER-Mittelwert zum Zeitpunkt T0 81,1 % (SD = 20,8) und bei T1 74,6 % (SD = 17,2). Die Differenz von T0 zu T1 beträgt 6,5 %-Punkte. Bei  $p = 0,001$  liegt statistisch Signifikanz vor.

Der TER-Mittelwert zum Zeitpunkt T0 bei den  $^{90}\text{Y}$ -behandelten Patienten betrug 87,0 % (SD = 18,3), zum Zeitpunkt T1 79,7 % (SD = 18,4). Dies entspricht einer Abnahme der TER um 7,3 %-Punkte, mit einem  $p < 0,01$  ist damit Signifikanz zu verzeichnen.

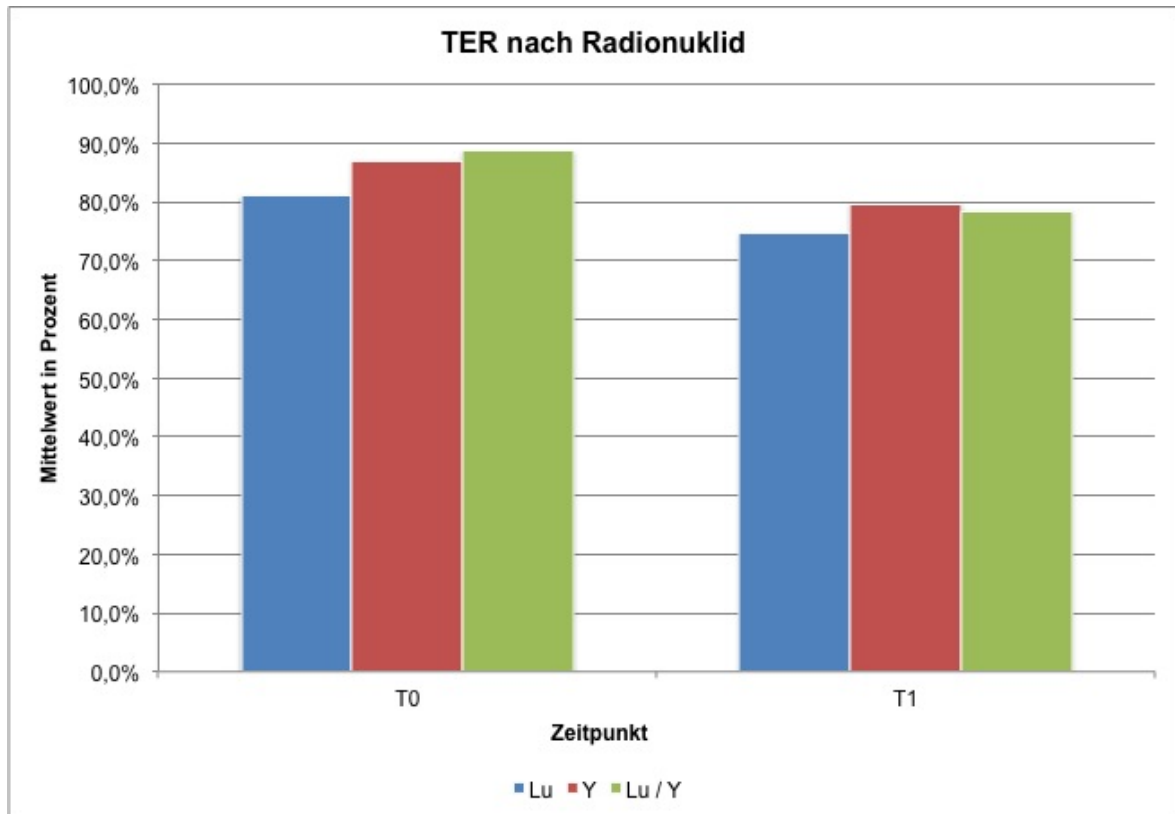


Abbildung 5: Tubuläre Extraktionsrate nach appliziertem Radionuklid: Gegenüberstellung der Therapiezeitpunkte

Patienten, die mit einer Kombination aus  $^{177}\text{Lu}$  und  $^{90}\text{Y}$  therapiert wurden, zeigten zum Zeitpunkt T0 im Mittel eine TER von 88,6 % (SD = 20,2) und zum Zeitpunkt T1 von 78,5 % (SD = 15,2). Auch dieser Unterschied von 10,1 %-Punkten ist mit einem  $p < 0,01$  statistisch signifikant.

### Auswertung der GFR

In dieser Gruppe wurden 88 Patienten mit  $^{177}\text{Lu}$ , 49 Patienten mit  $^{90}\text{Y}$  und 185 Patienten mit der Kombination aus beiden Radionukliden therapiert (Abb. 6 und Abb. 7).

Die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}$  therapierten Patienten weist einen Abfall der GFR von

## 5 Ergebnisse

90,9 % (SD = 22,4) zum Zeitpunkt T0 auf 88,2 % (SD = 20,4) zum Zeitpunkt T1 auf. Diese Reduktion um 2,7 % ist mit einem  $p = 0,05$  signifikant.

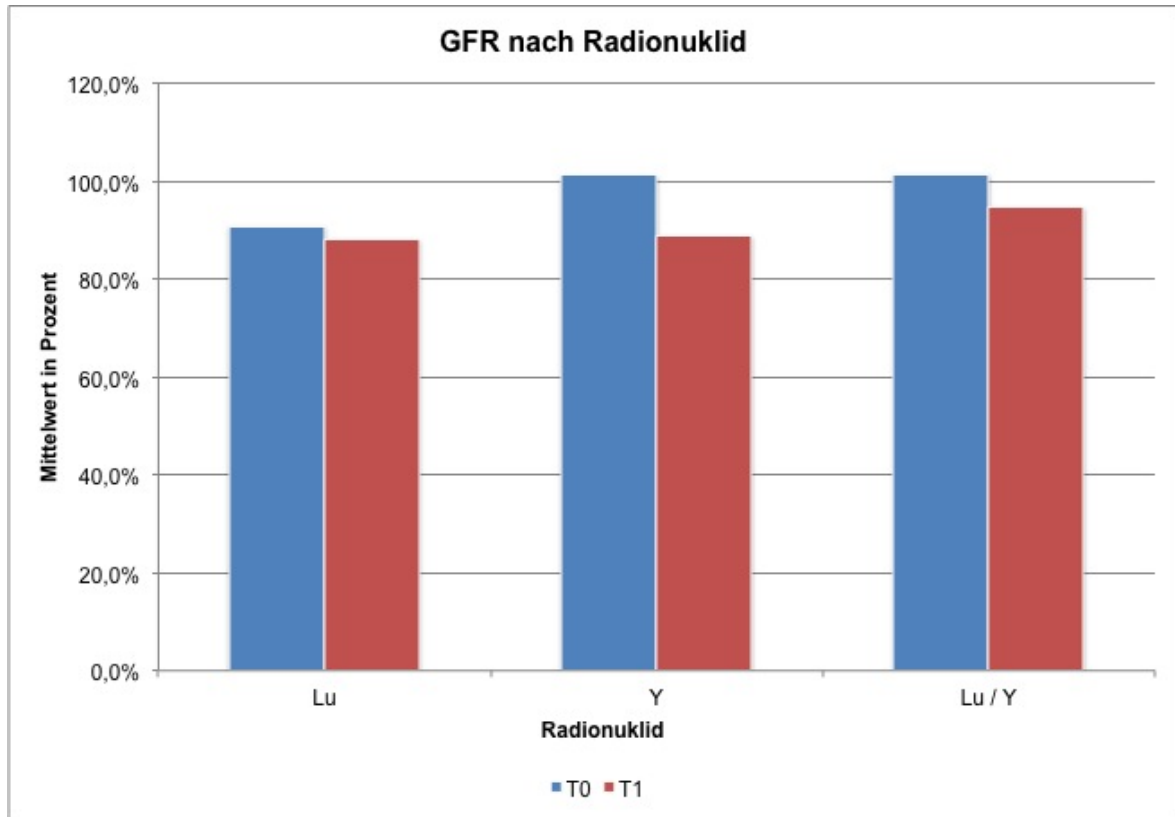


Abbildung 6: Glomeruläre Filtrationsrate nach appliziertem Radionuklid

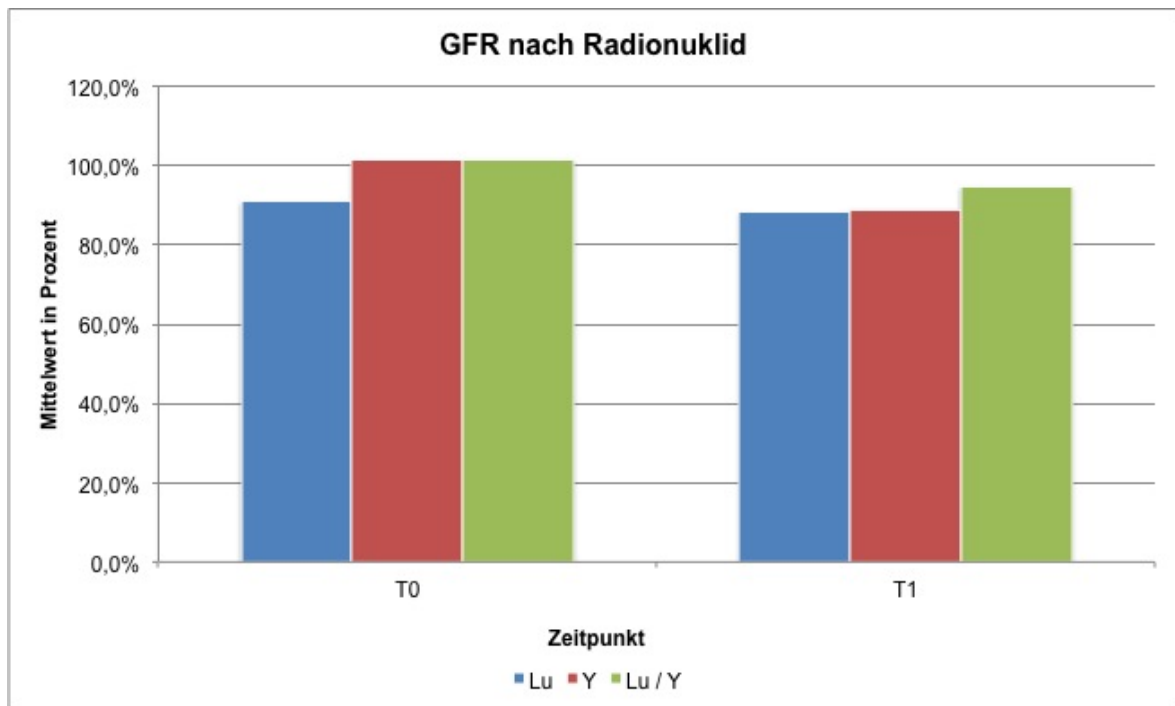


Abbildung 7: Glomeruläre Filtrationsrate nach appliziertem Radionuklid

Patienten, die mit  $^{90}\text{Yttrium}$  behandelt wurden, weisen einen statistisch signifikanten Abfall ( $p < 0,01$ ) von 12,4 %-Punkten der GFR vom Zeitpunkt T0 (GFR = 101,3 % [SD = 24,3]) gegenüber dem Zeitpunkt T1 (GFR = 88,9 % [SD = 24,2]) auf.

In der Gruppe der  $^{177}\text{Lutetium}$  plus  $^{90}\text{Yttrium}$  Behandelten verringerte sich die GFR von 101,5 % (SD = 25,5) zum Zeitpunkt T0 auf 94,7 % (SD = 21,5) zum Zeitpunkt T1. Mit einem  $p < 0,01$  ist dieser Abfall von 6,8 %-Punkten signifikant.

### 5.1.1 Abhängigkeit vom Risikofaktor Diabetes mellitus

Von diesen Patienten wurden 6 Untergruppen gebildet, unterteilt nach den drei applizierten Radionuklidvarianten, jeweils mit und ohne Diabetes mellitus. Die 6 Untergruppen wurden nach TER und GFR getrennt betrachtet (Abbildung 8 und 9).

Keinen Diabetes mellitus hatten 73 Patienten in der  $^{177}\text{Lutetium}$ -, 65 Patienten in der  $^{90}\text{Yttrium}$ - und 165 Patienten in der  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Gruppe. An Diabetes mellitus erkrankt waren 24 Patienten, die mit  $^{177}\text{Lutetium}$ -, 24 Patienten, die mit  $^{90}\text{Yttrium}$ - und 74 Patienten, die mit einer  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Therapie behandelt wurden.

#### Auswertung der TER

Es wurden 70 Patienten mit  $^{177}\text{Lutetium}$  behandelt, die keinen Diabetes mellitus hatten. Die TER nahm von 81,0 % (SD = 19,9) bei T0 auf 74,4 % (SD = 17,5) zum Zeitpunkt T1 ab. Das entspricht einer Abnahme um 6,6 %-Punkte (signifikant bei  $p = 0,00012$ ).

24 Patienten mit Diabetes mellitus wurden mit  $^{177}\text{Lutetium}$  behandelt. Die Abnahme der TER betrug vom Zeitpunkt T0 (TER = 88,4 % [SD = 21,6]) zum Zeitpunkt T1 (TER = 88,1 % [SD = 21,1]) 0,3 %-Punkte und ist mit  $p = 0,84$  nicht signifikant.

Mit  $^{90}\text{Yttrium}$  wurden 57 Patienten behandelt, die keinen Diabetes hatten. Die TER verringerte sich im Laufe der Therapie von 85,6 % (SD = 17,8) zum Zeitpunkt T0 auf 78,9 % (SD = 18,9) zum Zeitpunkt T1. Mit  $p = 0,001$  ist die Abnahme um 6,7 % statistisch signifikant.

Die Gruppe der mit  $^{90}\text{Yttrium}$  behandelten Diabetiker umfasste 22 Patienten. Bei der TER war eine Abnahme vom Zeitpunkt T0 von 90,6 % (SD = 19,6) auf 81,6 % (SD = 17,4) zum Zeitpunkt T1 zu beobachten. Mit  $p = 0,002$  ist statistische Signifikanz gegeben. Absolut betrug die Abnahme 9,0 %-Punkte.

Die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$  behandelten Nichtdiabetiker bestand aus 150 Patienten. Die TER fiel vom Zeitpunkt T0 von 87,5 % (SD=18,6) auf 77,8 % (SD=14,0) zum Zeitpunkt T1 ab. Bei der Abnahme um 9,7 %-Punkte liegt statistische Signifikanz ( $p < 0,01$ ) vor.

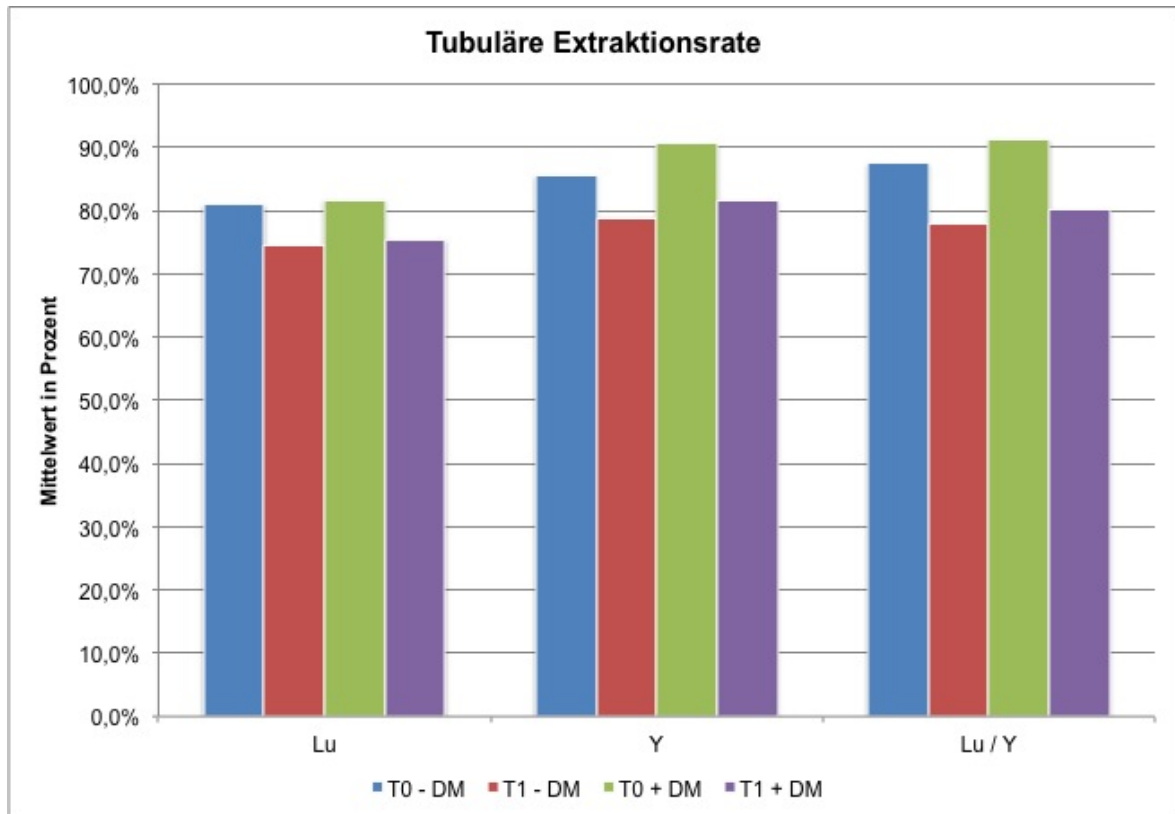


Abbildung 8: Tubuläre Extraktionsrate nach Radionuklid abhängig vom Diabetes mellitus

Es wurden 62 Patienten mit Diabetes mellitus mit der Kombination aus  $^{177}\text{Lu}$  und  $^{90}\text{Y}$  ausgewertet. Die Abnahme der TER vom Zeitpunkt T0 (TER = 91,3 % [SD = 23,4]) zum Zeitpunkt T1 (TER = 80,2 % [SD = 17,8]) betrug 11,1 %-Punkte. Dabei ist statistische Signifikanz zu konstatieren ( $p < 0,01$ ).

### Auswertung der GFR

Mit  $^{177}\text{Lu}$  wurden in dieser Gruppe 66 Patienten ohne Diabetes behandelt. Zum Zeitpunkt T0 betrug die GFR 88,4 % (SD = 21,6) und zum Zeitpunkt T1 88,1 % (SD = 21,1). Die Abnahme beträgt entsprechend 0,3 %-Punkte und ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,84$ ).

Mit  $^{177}\text{Lu}$  wurden 22 Diabetiker behandelt. Die GFR nahm vom Zeitpunkt T0 (GFR = 98,4 % [SD = 25,6]) auf 88,4 % (SD = 18,9) zum Zeitpunkt T1 ab. Diese Abnahme um 10,0 %-Punkte ist mit  $p = 0,003$  statistisch signifikant.

Es wurden 38 Patienten mit  $^{90}\text{Y}$  ohne gleichzeitige Diabetes-Erkrankung behandelt. Vom Zeitpunkt T0 (GFR = 100,8 % [SD = 24,6]) zum Zeitpunkt T1 (GFR = 89,0 % [SD = 23,3]) ist eine Abnahme der GFR um 11,8 %-Punkte zu konstatieren. Dieser Unterschied ist mit  $p < 0,01$  signifikant.

Die Gruppe der mit  $^{90}\text{Y}$  behandelten Diabetiker bestand aus 11 Patienten. Im Rah-

## 5 Ergebnisse

men der Therapie kam es zu einem statistisch signifikanten Abfall ( $p < 0,01$ ) der GFR von 102,7 % (SD = 24,3) zum Zeitpunkt T0 auf 88,6 % (SD = 28,2) zum Zeitpunkt T1. Absolut betrug die Abnahme 14,1 %-Punkte.

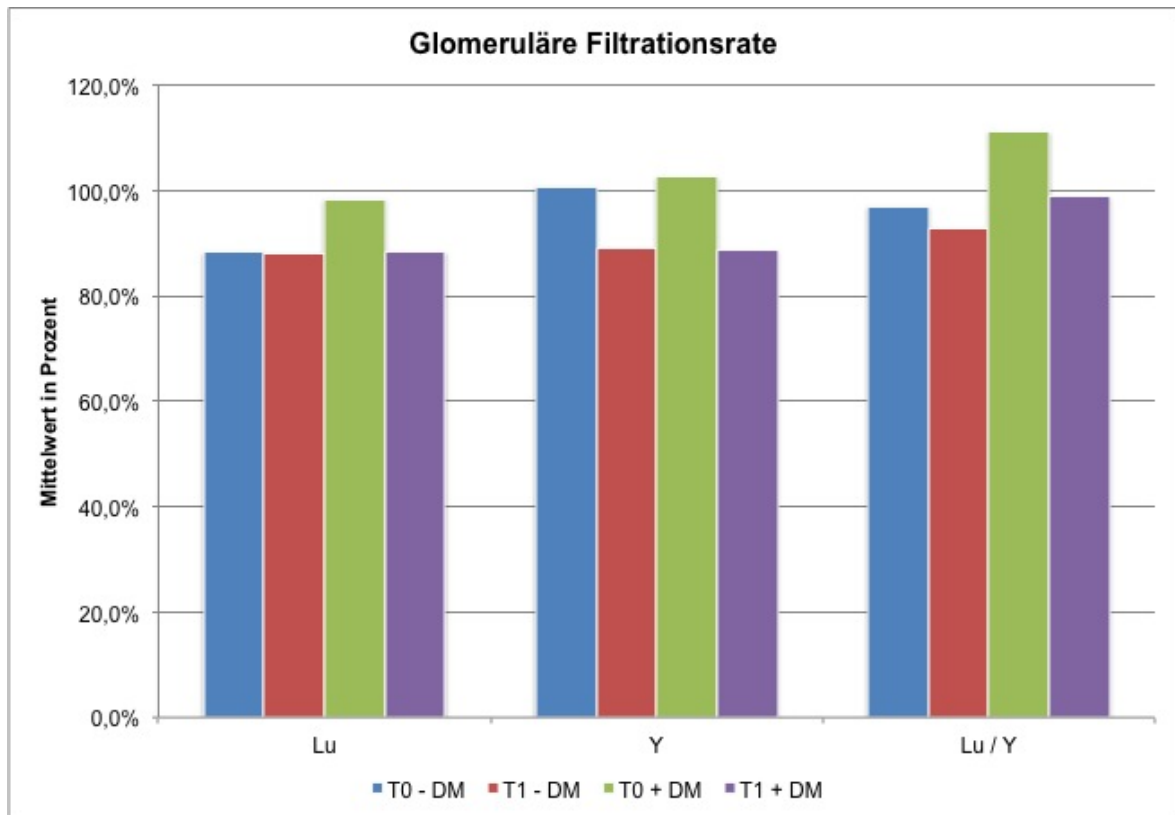


Abbildung 9: Glomeruläre Filtrationsrate nach Radionuklid abhängig vom Diabetes mellitus

Die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Kombination behandelten Nichtdiabetiker setzte sich aus 127 Patienten zusammen. Bei dieser Gruppe kam es zu einem Abfall der GFR von 97,0 % (SD = 20,7) zum Zeitpunkt T0 auf 92,8 % (SD = 19,0) zum Zeitpunkt T1. Bei einem  $p = 0,001$  liegt bei dieser Abnahme von 4,2 %-Punkte Signifikanz vor.

58 Patienten mit Diabetes mellitus erhielten eine Kombinationstherapie aus  $^{177}\text{Lu}$  und  $^{90}\text{Y}$ . Im Rahmen der Therapien kam es zu einem signifikanten Abfall der GFR ( $p < 0,01$ ) um 12,4 %-Punkte vom Zeitpunkt T0 (GFR = 111,2 % [SD = 31,7]) zum Zeitpunkt T1 (GFR = 98,8 % [SD = 25,7]).

### 5.1.2 Abhängigkeit vom Risikofaktor arterielle Hypertonie

Für die Auswertung wurden 6 Untergruppen gebildet, unterteilt nach den drei applizierten Radionuklidvarianten, jeweils mit und ohne arterielle Hypertonie. Die Auswertung erfolgte nach TER und GFR getrennt (Abbildung 10 und 11).

Insgesamt hatten 55 Patienten der  $^{177}\text{Lu}$ -, 61 Patienten der  $^{90}\text{Y}$ - und 140 Patienten der  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Gruppe keine arterielle Hypertonie. Dem standen 42 ( $^{177}\text{Lu}$ ), 28 ( $^{90}\text{Y}$ ) und 99 ( $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ ) Patienten mit Bluthochdruck gegenüber.



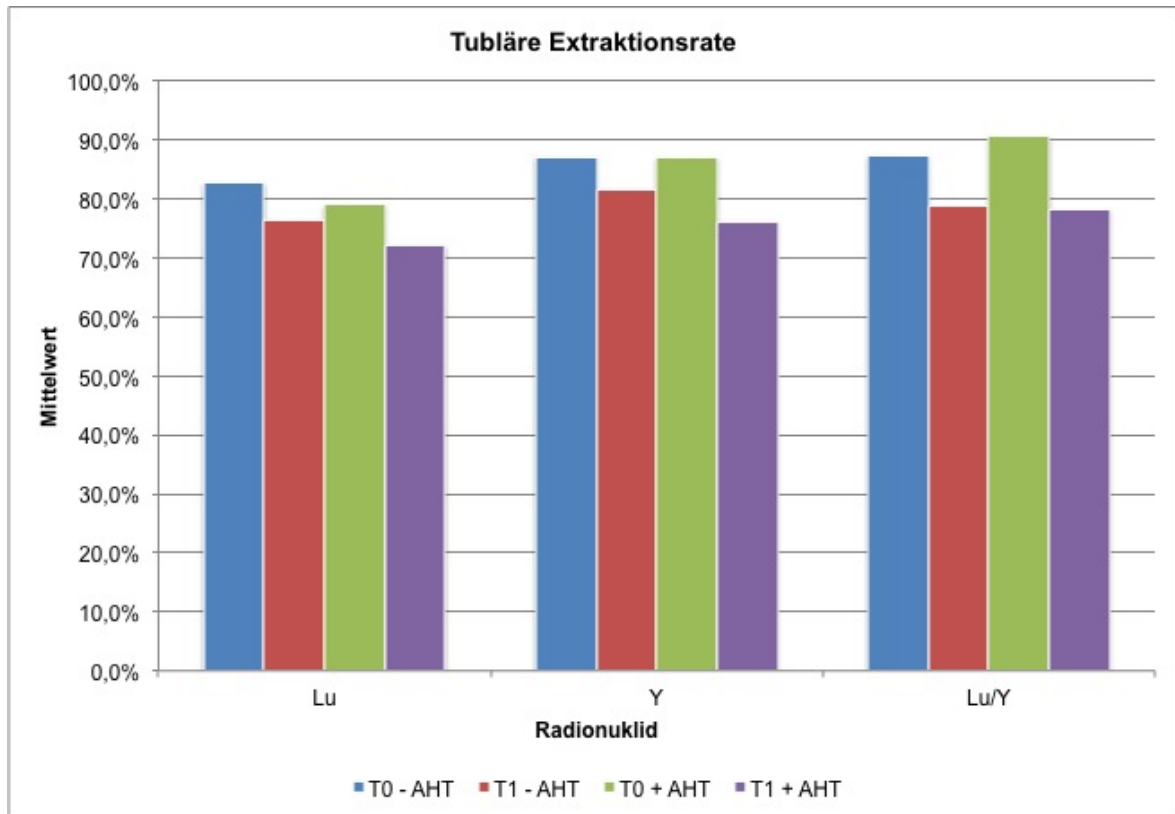


Abbildung 10: TER in Abhängigkeit von arterieller Hypertonie und Therapienuklid

### Auswertung der TER

Die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}$  behandelten Normotensiven bestand aus 53 Patienten. Bei diesen kam es im Rahmen der Therapie zu einer Abnahme der TER von 82,7 % (SD = 21,1) zum Zeitpunkt T0 auf 76,4 % (SD = 18,0) zum Zeitpunkt T1. Die Differenz von 6,3 %-Punkten ist statistisch signifikant ( $p = 0,002$ ).

In die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}$  behandelten Hypertoniker wurden 42 Patienten aufgenommen. Bei diesen kam es zu einer Abnahme der TER von 79,0 % (SD = 20,3) zum Zeitpunkt T0 auf 72,1 % (SD = 15,9) zum Zeitpunkt T1. Die Reduktion um 6,9 %-Punkte ist statistisch signifikant ( $p = 0,008$ ).

60 normotensive Patienten wurden mit  $^{90}\text{Y}$  therapiert und analysiert. Die TER fiel von 87,1 % (SD = 17,2) zum Zeitpunkt T0 auf 81,4 % zum Zeitpunkt T1 (SD = 18,3), entsprechend 5,7 %-Punkten ab. Bei  $p = 0,005$  liegt Signifikanz vor.

26 Patienten mit arterieller Hypertonie wurden mit  $^{90}\text{Y}$  behandelt. Bei diesen kam es zu einer Reduktion der TER von 86,9 % (SD = 20,7) zum Zeitpunkt T0 auf 76,2 % (SD = 18,6) zum Zeitpunkt T1. Die Abnahme um 10,7 %-Punkte ist bei  $p < 0,01$  statistisch signifikant.

In die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -kombiniert Behandelten ohne arterielle Hypertonie wurden

## 5 Ergebnisse

126 Patienten aufgenommen. Es kam zu einem signifikanten Abfall ( $p < 0,01$ ) um 8,6 %-Punkte der TER von 87,3 % (Zeitpunkt T0 [SD = 20,4]) auf 78,7 % (Zeitpunkt T1 [SD = 14,1]).

Die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -kombiniert Behandelten mit AHT, setzte sich aus 86 Patienten zusammen. Im Rahmen der Therapie kam es zu einer Abnahme der TER von 90,6 % (SD = 19,8) zum Zeitpunkt T0 auf 78,2 % (SD = 16,8) zum Zeitpunkt T1. Mit  $p < 0,01$  ist dieses Ergebnis von 12,4 %-Punkten signifikant.

### Auswertung der GFR

51 Patienten ohne AHT und RRT mit  $^{177}\text{Lu}$  wurden betrachtet. Bei dieser Gruppe fiel die GFR von 93,9 % (SD = 25,0) zum Zeitpunkt T0 auf 90,8 % (SD = 24,1) zum Zeitpunkt T1 ab. Bei einer Abnahme von 3,1 %-Punkten liegt keine Signifikanz vor ( $p = 0,91$ ).

Die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}$  behandelten Hypertoniker setzt sich aus 37 Patienten zusammen. Die Abnahme der GFR von 86,8 % (Zeitpunkt T0 [SD = 18,4]) auf 84,5 % (Zeitpunkt T1 [SD = 13,4]) ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,31$ ; 2,3 %-Punkte).

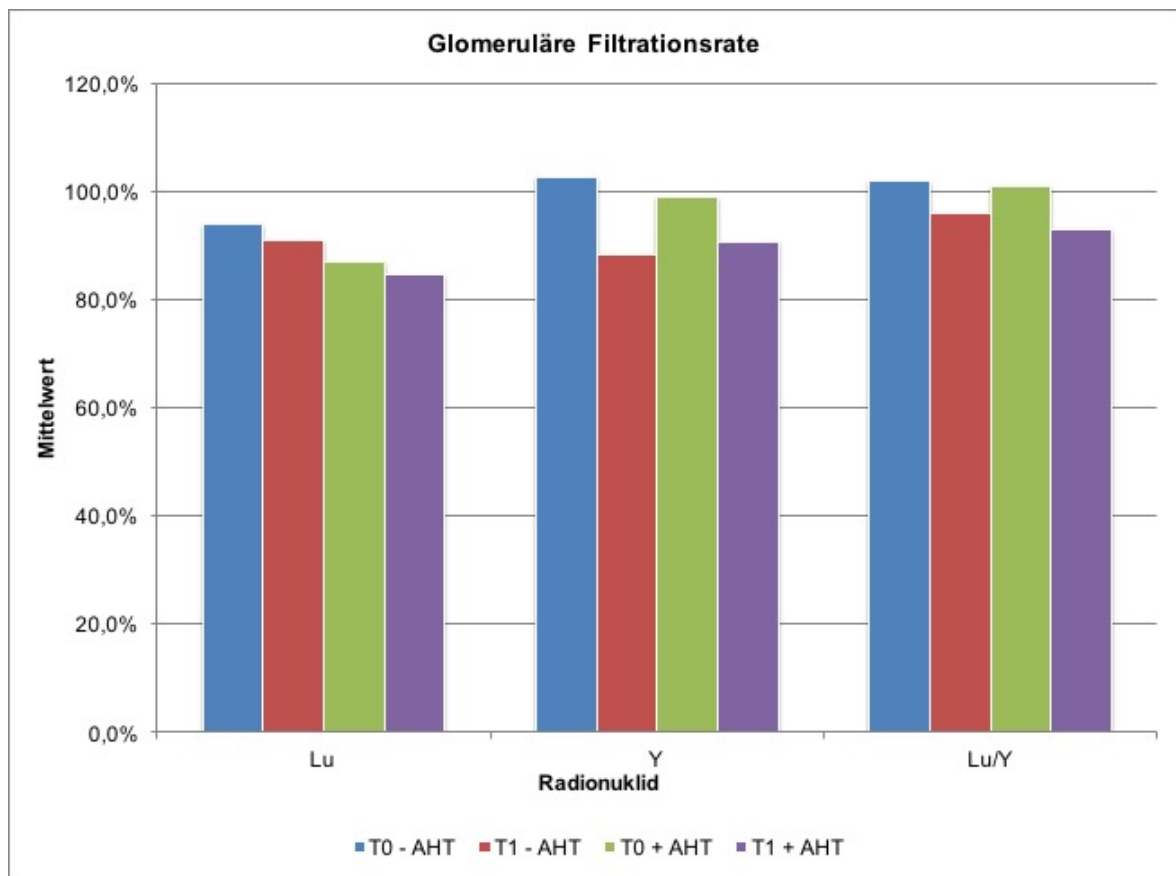


Abbildung 11: GFR in Abhängigkeit von arterieller Hypertonie und Therapienuklid

Es wurden 33 Patienten ohne AHT unter RRT mit  $^{90}\text{Yttrium}$  beobachtet. Im Laufe der

Therapie kam es zu einem signifikanten Abfall ( $p < 0,01$ ; 14,2 %-Punkte) der GFR von 102,4 % (SD = 27,1) zum Zeitpunkt T0 auf 88,2 % (SD = 25,3) zum Zeitpunkt T1.

16 Patienten mit arterieller Hypertonie erhielten eine Therapie mit  $^{90}\text{Yttrium}$ . Bei diesen war eine statistisch signifikante Abnahme ( $p = 0,01$ ; 8,5 %-Punkte) der GFR von 99,0 % (Zeitpunkt T0 [SD = 17,7]) auf 90,5 % (Zeitpunkt T1 [SD = 22,4]) zu beobachten.

Die Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -kombiniert behandelten Normotensiven bestand aus 110 Patienten. Es kam zu einer statistisch signifikanten Reduktion ( $p = 0,001$ ) der GFR um 5,8 %-Punkte von 101,8 % (SD = 24,2) zum Zeitpunkt T0 auf 96,0 % (SD = 19,7) zum Zeitpunkt T1.

75 der mit  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -kombiniert behandelten Hypertoniker wurden in dieser Gruppe betrachtet. Im Rahmen der Therapie kam es zu einer signifikanten Abnahme ( $p < 0,01$ ; 8,2 %-Punkte) der GFR von 101,0 % (SD = 27,4) zum Zeitpunkt T0 auf 92,8 % (SD = 23,9) zum Zeitpunkt T1.

### 5.2 Auswertung nach dem Risikofaktor Diabetes mellitus

Diese Patienten wurden ausschließlich nach dem Vorliegen bzw. Fehlen eines Diabetes mellitus getrennt untersucht (Abbildung 12 und 13).

303 Patienten hatten keinen Diabetes mellitus und 122 Patienten wiesen einen erhöhten Blutzucker auf.

#### Auswertung der TER

Für die Auswertung standen Daten von 277 Patienten ohne und von 106 Patienten mit Diabetes mellitus zur Verfügung.

Bei den Patienten ohne Diabetes mellitus nahm die TER im Laufe der Therapie von 85,5 % (SD = 18,9) zum Zeitpunkt T0 auf 77,1 % (SD = 16,1) zum Zeitpunkt T1 um 8,4 Prozentpunkte ab ( $p < 0,01$ ).

In der Gruppe der Patienten mit Diabetes bestand zum Zeitpunkt T0 eine TER von 89,2 % (SD = 22,9) und zum Zeitpunkt T1 eine TER von 79,5 % (SD = 17,4). Dementsprechend nahm die TER um 9,7 %-Punkte ab ( $p < 0,01$ ).

#### Auswertung der GFR

Es standen von 231 Patienten ohne Diabetes mellitus und von 91 Patienten mit Diabetes mellitus Daten zur Auswertung zur Verfügung.

## 5 Ergebnisse

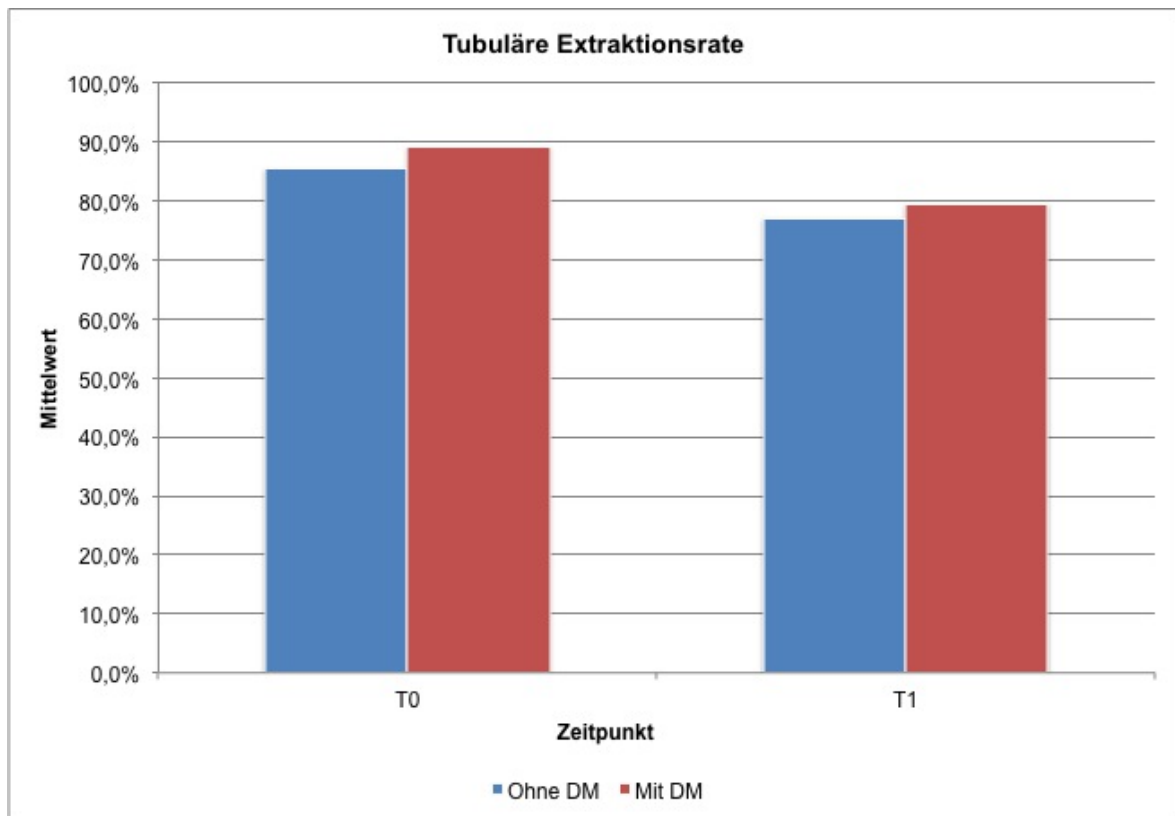


Abbildung 12: Tubuläre Extraktionsrate und Diabetes mellitus

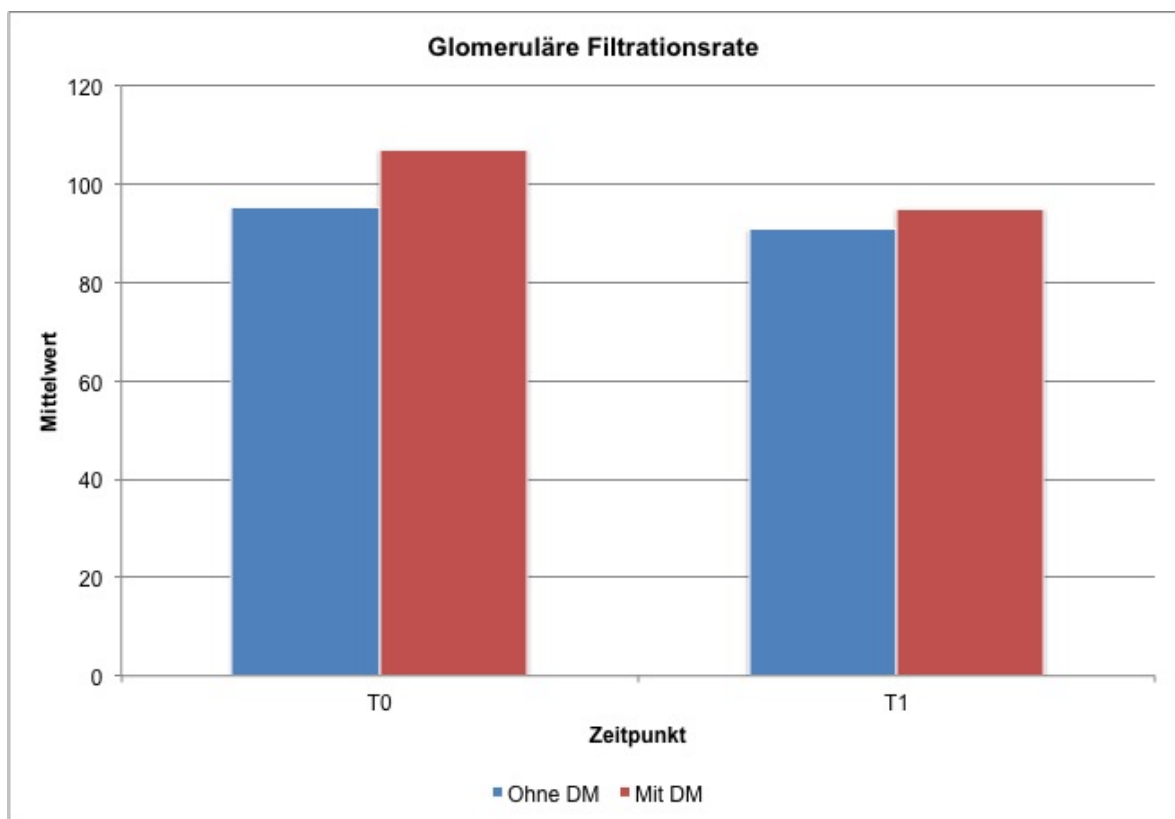


Abbildung 13: Glomeruläre Filtrationsrate und Diabetes mellitus

In der Gruppe ohne Diabetes war zum Zeitpunkt T0 eine durchschnittliche GFR von 95,2 % (SD = 22,0) und zum Zeitpunkt T1 von 90,8 % (SD = 20,4) zu beobachten. Die Abnahme betrug 4,4 %-Punkte ( $p < 0,01$ ).

Bei den Patienten mit Diabetes lag zum Zeitpunkt T0 eine GFR von 107,1 % (SD = 29,4) und zum Zeitpunkt T1 von 95,1 % (SD = 24,8) vor. Bei dieser Abnahme der GFR um 12 Prozentpunkte liegt statistische Signifikanz vor ( $p < 0,01$ ).

### 5.3 Auswertung nach dem Risikofaktor arterielle Hypertonie

In dieser Untergruppe wurden TER und GFR entsprechend dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie getrennt betrachtet (Abbildung 14 und 15).

Das Patientenkollektiv teilte sich in 256 Patienten ohne und in 169 Patienten mit arterieller Hypertonie auf.

#### Auswertung der TER

232 Patienten waren normotensiv und 151 Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie auf. In der Gruppe ohne AHT kam es zu einer statistisch signifikanten Reduktion von 7,4 %-Punkten ( $p < 0,01$ ) der TER von 86,2 % (SD = 19,9) zum Zeitpunkt T0 auf 78,8 % (SD = 16,1) zum Zeitpunkt T1.

Bei den Patienten mit arterieller Hypertonie kam zu einer Abnahme der TER von 87,0 % (Zeitpunkt T0 [SD = 20,5]) auf 76,3 % (Zeitpunkt T1 [SD = 17,0]). Diese Verringerung der TER um 10,7 %-Punkte ist mit  $p < 0,01$  statistisch signifikant.

#### Auswertung der GFR

Für die Auswertung standen Daten von 194 normotensiven Patienten und von 128 Hypertonikern zur Verfügung.

Bei den Patienten ohne AHT kam es im Rahmen der Therapie zu einer Abnahme der GFR um 6,5 %-Punkte von 99,8 % (SD = 25,1) zum Zeitpunkt T0 auf 93,3 % (SD = 22,0) zum Zeitpunkt T1 ( $p < 0,01$ ).

In der Gruppe mit AHT kam es zu einer signifikanten Abnahme ( $p < 0,01$ ) der GFR um 6,5 %-Punkte von 96,6 % (Zeitpunkt T0 [SD = 24,5]) auf 91,1 % (Zeitpunkt T1 [SD = 21,3]).

## 5 Ergebnisse

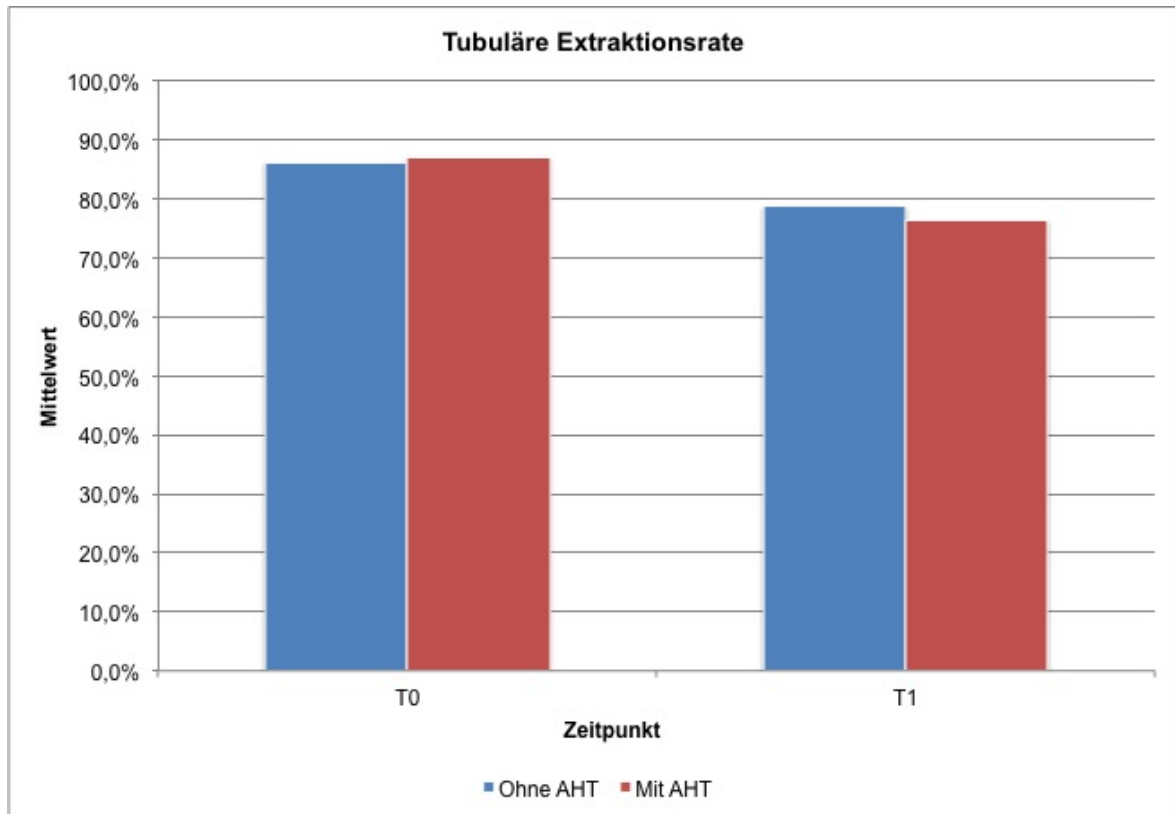


Abbildung 14: Tubuläre Extraktionsrate und arterielle Hypertonie

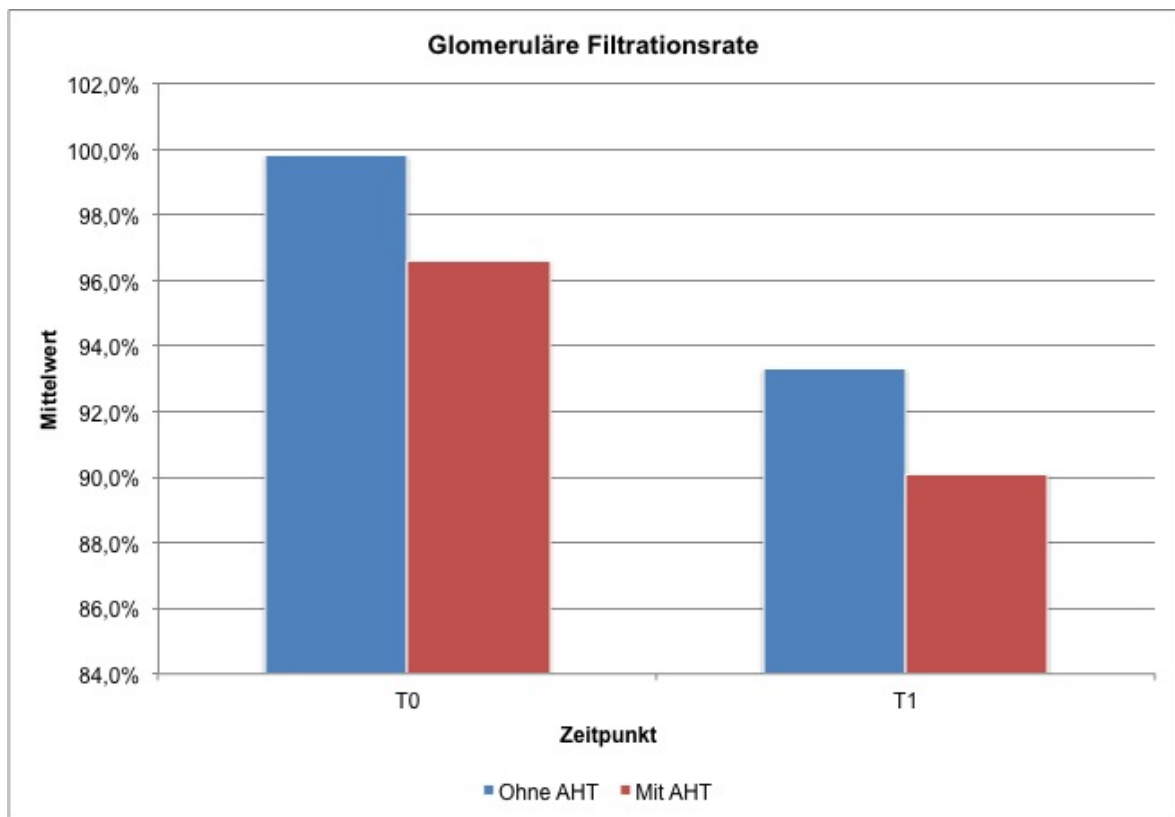


Abbildung 15: Glomeruläre Filtrationsrate und arterielle Hypertonie

### 5.3.1 Abhängigkeit der Nierenfunktion von einer ACE-Hemmer-Einnahme

58 Patienten mit arterieller Hypertonie erhielten eine Therapie mit ACE-Hemmern, 111 Patienten erhielten eine andere antihypertensive Therapie. Andererseits gab es 14 Patienten, die keine arterielle Hypertonie hatten und ACE-Hemmer erhielten sowie 242 Patienten, die weder an einer Hypertonie litten noch ACE-Hemmer einnahmen (Abbildung 16 und 17).

#### Auswertung der TER

Von 101 Patienten mit arterieller Hypertonie ohne ACE-Hemmer-Therapie standen Daten zur Auswertung zur Verfügung. In der Gruppe kam es zu einem statistisch signifikanten Abfall ( $p < 0,01$ ) der TER von 86,0 % (SD = 21,1) zum Zeitpunkt T0 auf 75,5 % (SD = 18,1) zum Zeitpunkt T1 um 10,5 %-Punkte.

Das Patientenkollektiv mit Bluthochdruck und ACE-Hemmer-Einnahme setzte sich aus 50 Patienten zusammen, bei denen die TER von 89,0 % (Zeitpunkt T0 [SD = 19,3]) auf 77,8 % (Zeitpunkt T1 [SD = 14,6]) signifikant ( $p < 0,01$ ) um 11,2 %-Punkte abfiel.

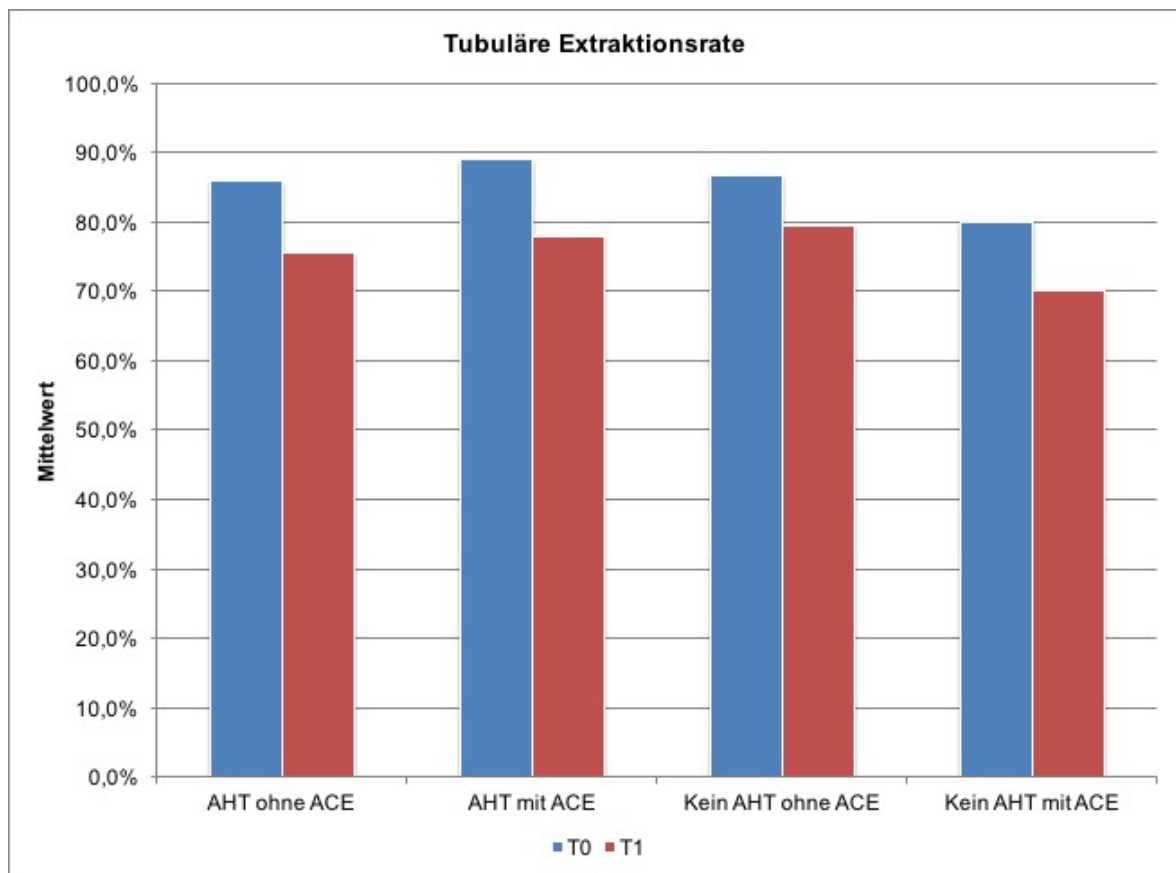


Abbildung 16: Tubuläre Extraktionsrate in Abhängigkeit von arterieller Hypertonie und Einnahme von ACE-Hemmern

## 5 Ergebnisse

Von 12 Patienten ohne Hypertonie, die jedoch ACE-Hemmer einnahmen, standen Daten zur Auswertung zur Verfügung. Die Abnahme der TER vom Zeitpunkt T0 von 79,8 % (SD = 18,1) auf 70,1 % (SD = 17,1) zum Zeitpunkt T1 um 9,7 %-Punkte war nicht signifikant ( $p = 0,052$ ).

In der Gruppe ohne Hypertonie und ohne ACE-Hemmer-Einnahme kamen 218 Patienten zur Auswertung. Hier war ein statistisch signifikanter Abfall ( $p < 0,01$ ) um 7,3 %-Punkte vom Zeitpunkt T0 (TER = 86,6 [SD = 20,0]) zu T1 (TER = 79,3 [SD = 15,9]) zu verzeichnen.

### Auswertung der GFR

Die Daten von 85 Patienten mit arterieller Hypertonie ohne ACE-Hemmer-Therapie fanden Eingang in die Auswertung. Im Rahmen der RRT kam es zu einer Reduktion der GFR von 93,0 % (Zeitpunkt T0 [SD = 23,3]) auf 88,5 % (Zeitpunkt T1 [SD = 21,4]). Diese Abnahme um 4,5 %-Punkte ist als signifikant ( $p = 0,007$ ) zu werten.

Für die Auswertung der GFR standen Daten von 43 Patienten mit arterieller Hypertonie unter ACE-Hemmer-Therapie zur Verfügung. Hier war eine statistisch signifikante Reduktion ( $p < 0,01$ ) der GFR um 10,5 %-Punkte vom Zeitpunkt T0 (GFR = 103,9 % [SD = 25,6]) zum Zeitpunkt T1 (GFR = 93,4 % [SD = 21,0]) zu beobachten.

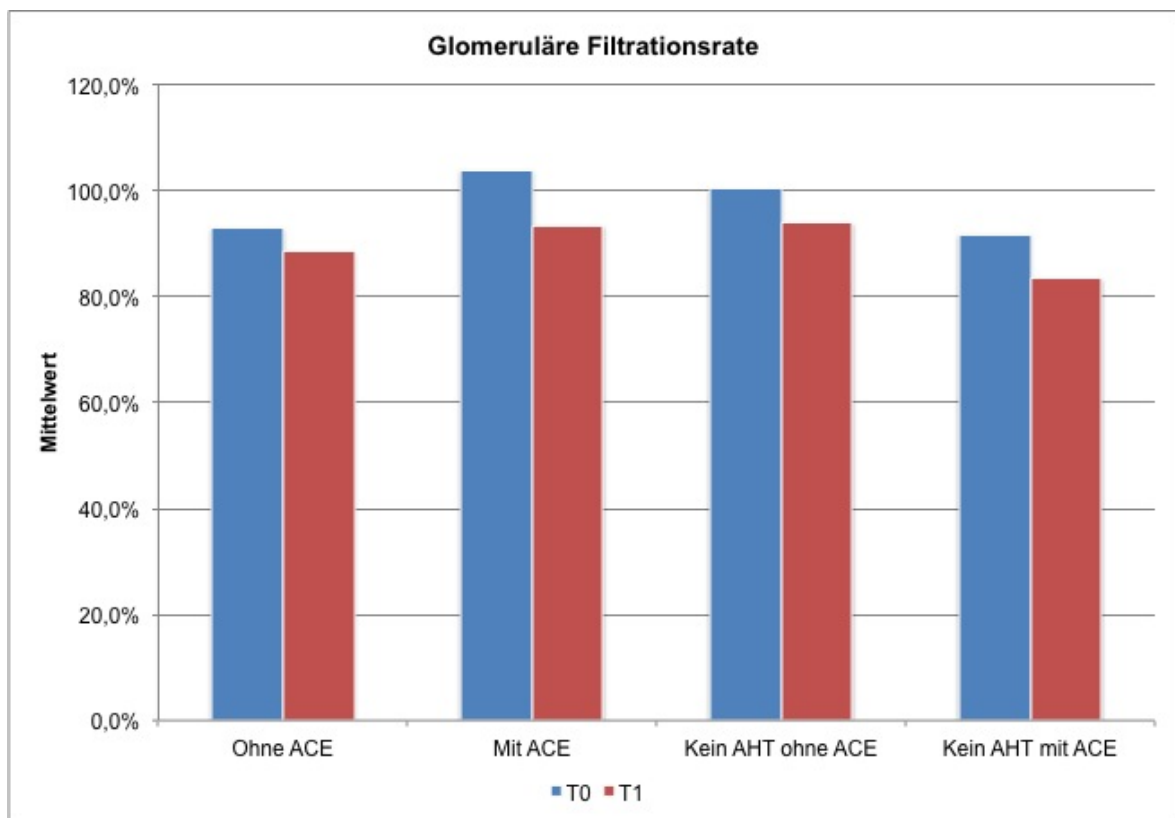


Abbildung 17: Glomeruläre Filtrationsrate in Abhängigkeit von arterieller Hypertonie und Einnahme von ACE-Hemmern



In der Gruppe ohne Hypertonie und mit ACE-Hemmer-Einnahme konnten 12 Patienten ausgewertet werden. Die Reduktion der GFR um 8,3 %-Punkte vom Zeitpunkt T0 (GFR = 91,8 % [SD = 27,3]) zum Zeitpunkt T1 (GFR = 83,5 % [SD = 24,4]) war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,97$ ).

Bei dem Kollektiv ohne Hypertonie und ohne ACE-Hemmer-Therapie wurden Daten von 182 Patienten ausgewertet. Es konnte eine signifikante Abnahme ( $p < 0,01$ , 6,3 %-Punkte) der GFR von 100,3 % (T0 [SD = 24,9]) auf 94,0 % (T1 [SD = 21,8]) beobachtet werden.

## 5.4 Auswertung nach Nephroprotektion

### 5.4.1 Aminosäure-Nephroprotektion

201 Patienten erhielten ausschließlich eine Nephroprotektion mit Aminosäure-Lösung aus Lysin-HCl 5 % und L-Arginin-HCl 10 % (Abbildung 18 und 19).

#### Auswertung der TER

Für die Auswertung standen Daten von 166 Patienten zur Verfügung. Bei dem Patientenkollektiv kam es im Rahmen der Therapie zu einer signifikanten Abnahme ( $p < 0,01$ ) der TER von 85,6 % (SD = 20,2) zum Zeitpunkt T0 auf 76,5 % (SD = 17,0) zum Zeitpunkt T1 um 9,1 %-Punkte.

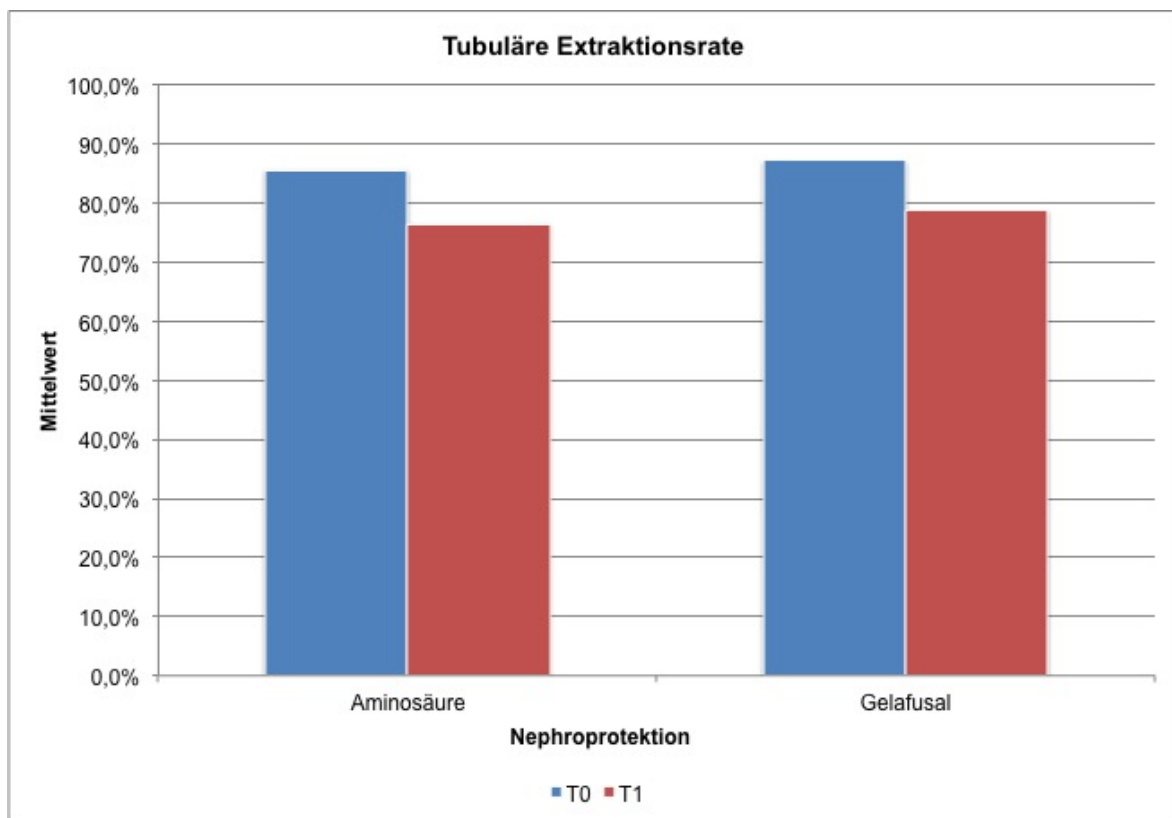


Abbildung 18: Tubuläre Extraktionsrate Abhängigkeit von der Nephroprotektion

### Auswertung der GFR

Die GFR konnte von 115 Patienten ausgewertet werden. In der Patientengruppe kam es zu einer Reduktion der GFR von 96,7 % (SD = 27,6) zum Zeitpunkt T0 auf 88,7 % (SD = 23,3) zum Zeitpunkt T1. Die Abnahme um 8,0 %-Punkte ist mit  $p < 0,01$  statistisch signifikant.

### 5.4.2 Gelafusal-Nephroprotektion

Insgesamt erhielten 224 Patienten eine Nephroprotektion mit Gelafusal (Abb. 18 und 19).

### Auswertung der TER

Für die Auswertung der TER standen von 217 Patienten Daten bereit. Zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 kam es zu einer Reduktion der TER von 87,2 % (SD = 20,1) auf 78,8 % (SD = 16,0). Dabei handelt es sich um eine statistisch signifikante Abnahme ( $p < 0,01$ ) um 8,4 %-Punkte.

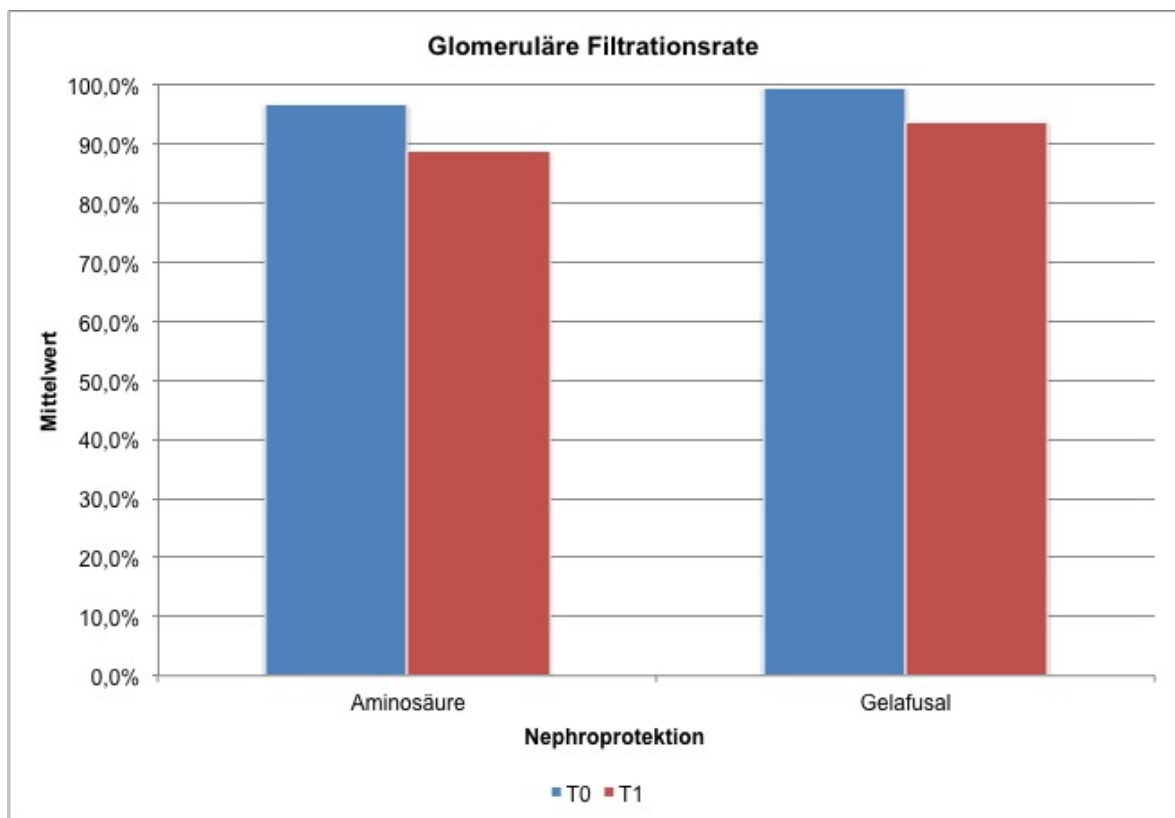


Abbildung 19: Glomeruläre Filtrationsrate in Abhängigkeit von der Nephroprotektion

### Auswertung der GFR

Von 207 Patienten standen Daten für die Auswertung zur Verfügung. Es kam im Rahmen der Therapie zu einer Abnahme der GFR von 99,6 % (SD = 23,2) zum Zeitpunkt T0 auf

93,8 % (SD = 20,7) zum Zeitpunkt T1 ( $p < 0,01$ , Abnahme um 5,8 %-Punkte).

### 5.5 Auswertung nach applizierter Aktivität

In dieser Untergruppe wurden die Patienten ausschließlich nach der applizierten Aktivität und dem Radionuklid getrennt betrachtet. Mögliche andere Einflussgrößen, wie die Anzahl der Therapien, das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus, wurden nicht berücksichtigt.

#### 5.5.1 $^{177}\text{Lu}$ Lutetium-DOTA-TATE

Ausschließlich mit  $^{177}\text{Lu}$  Lutetium-DOTA-TATE wurden insgesamt 97 Patient therapiert (Abbildung 20 und 21).

##### Kumulative Aktivität von weniger als 10 GBq

Insgesamt erhielten 27 Patienten eine Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$  Lutetium und einer kumulativen Aktivität von weniger als 10 GBq.

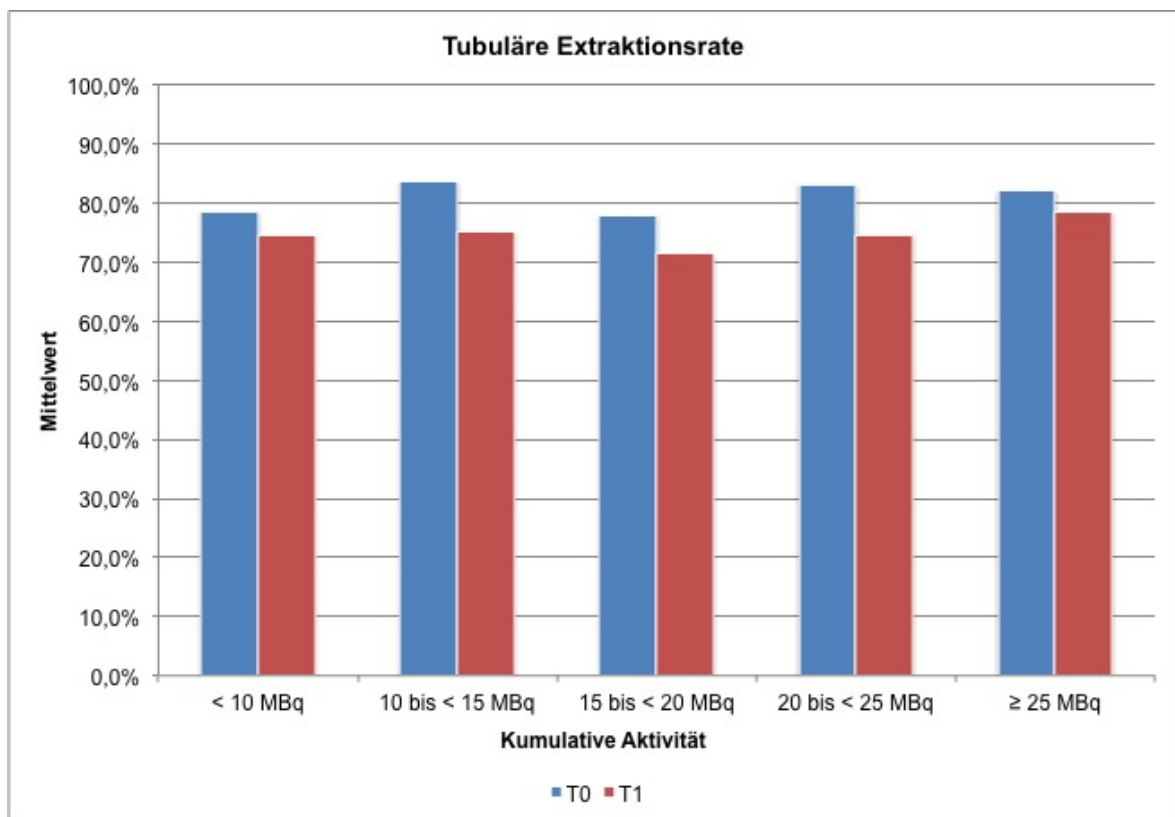


Abbildung 20: Tubuläre Extraktionsrate in Abhängigkeit von der applizierten Aktivität

### Auswertung der TER

Für die Auswertung der TER standen von 24 Patienten Daten zur Verfügung. Im Rahmen der Therapie kam es zu einer Reduktion der TER von 78,6 % (SD = 23,7) zum Zeitpunkt T0 auf 74,6 % (SD = 19,4) zum Zeitpunkt T1. Bei der Abnahme um 4,0 %-Punkte liegt keine Signifikanz vor ( $p = 0,152$ ).

### Auswertung der GFR

Es standen Daten von 22 Patienten zur Verfügung. Die GFR nahm vom Zeitpunkt T0 von 84,7 % (SD = 25,9) auf 83,1 % (SD = 24,6) zum Zeitpunkt T1 ab. In diesem Fall liegt keine statistische Signifikanz vor ( $p = 0,59$ ; Reduktion um 1,6 %-Punkte).

### Kumulative Aktivität von 10 bis < 15 GBq

27 Patienten erhielten eine Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ tetium und einer kumulativen Aktivität von  $\geq 10$  bis < 15 GBq.

### Auswertung der TER

In diesem Kollektiv stand Daten von 26 Patienten zur Verfügung. Es kam zu einer Reduktion der TER vom Zeitpunkt T0 (83,6 % [SD = 23,7]) zum Zeitpunkt T1 (75,1 % [SD = 18,8]) von 8,5 %-Punkten. Dabei ist statistische Signifikanz ( $p = 0,004$ ) zu konstatieren.

### Auswertung der GFR

Von 25 Patienten konnten Daten ausgewertet werden. In dem Kollektiv kam es zu einer Reduktion der GFR von 93,9 % (SD = 24,0) zum Zeitpunkt T0 auf 89,9 % (SD = 22,3) zum Zeitpunkt T1 um 4,0 %-Punkte. Dabei liegt keine statistische Signifikanz ( $p = 0,13$ ) vor.

### Kumulative Aktivität von 15 bis < 20 GBq

Bei der Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ tetium erhielten 15 Patienten eine kumulative Aktivität von  $\geq 15$  bis < 20 GBq.

### Auswertung der TER

Für die Auswertung standen von der kompletten Gruppe Daten zur Verfügung. Es kam zu einer nicht signifikanten Abnahme ( $p = 0,13$ ) der TER um 6,5 %-Punkte von 77,9 % (SD = 17,7) (T0) auf 71,4 % (SD = 16,5) (T1).

### Auswertung der GFR

Das Kollektiv bestand aus 14 Patienten. Hier konnte eine nicht signifikante Reduktion ( $p = 0,89$ ) der GFR, von 85,3 % (SD = 17,4) zum Zeitpunkt T0 auf 84,9 % (SD = 15,0) zum Zeitpunkt T1 um 0,4 %, festgestellt werden.

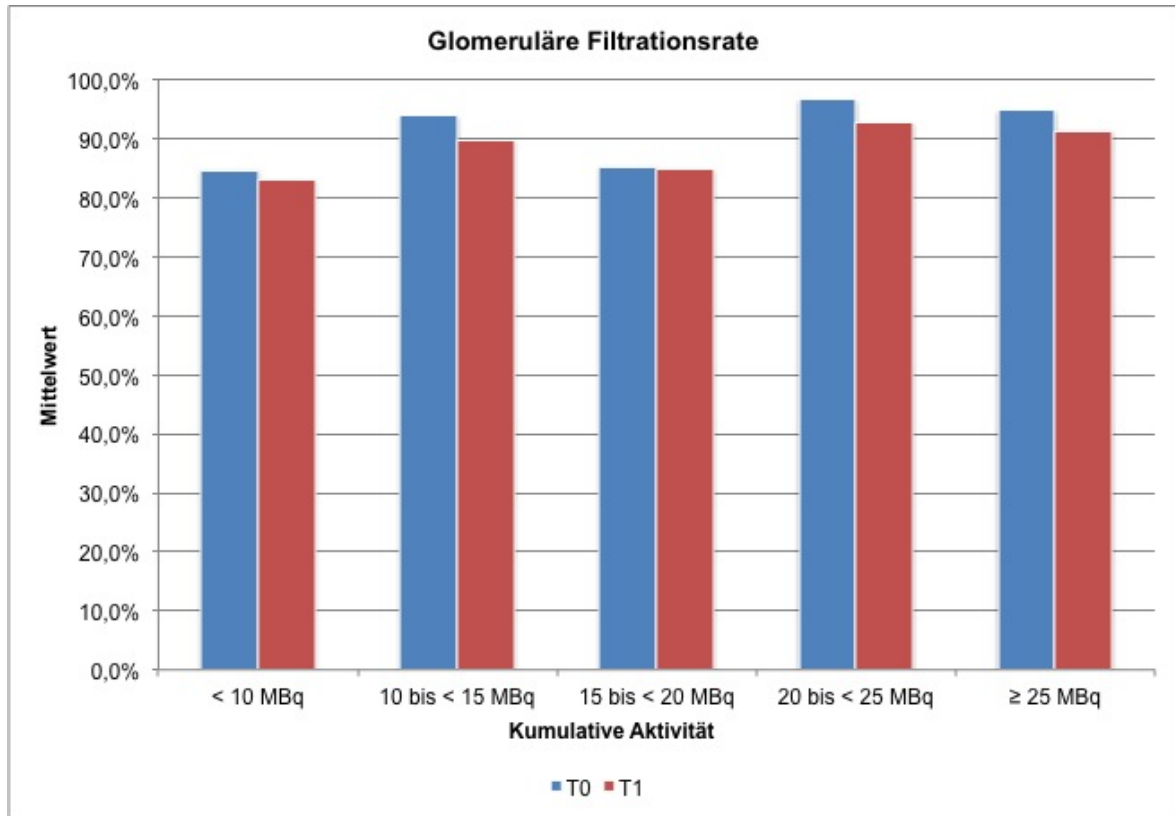


Abbildung 21: Glomeruläre Filtrationsrate in Abhängigkeit von der applizierten Aktivität

### Kumulative Aktivität von 20 bis < 25 GBq

18 Patienten erhielten eine  $^{177}\text{Lu}$ -Therapie mit  $\geq 20$  bis <25 GBq kumulativer Aktivität.

### Auswertung der TER

Für die Auswertung der TER standen von allen 18 Patienten Daten zu Verfügung. Es konnte eine Abnahme von 83,2 % (SD = 18,0) zum Zeitpunkt T0 auf 74,7 % (SD = 16,4) zum Zeitpunkt T1 beobachtet werden. Diese um 8,5 %-Punkte verringerte TER ist jedoch als nicht signifikant zu betrachten ( $p = 0,06$ ).

### Auswertung der GFR

Es standen von 18 Patienten Daten zur Auswertung zur Verfügung. Es wurde eine nicht signifikante Reduktion ( $p = 0,20$ ) der GFR um 3,8 %-Punkte, von 96,6 % (SD = 21,4)

zum Zeitpunkt T0 auf 92,8 % (SD = 18,9) zum Zeitpunkt T1, beobachtet.

### **Kumulative Aktivität von $\geq 25$ GBq**

Insgesamt erhielten 10 Patienten eine Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$  und einer kumulativen Aktivität von mehr als 25 GBq. Für die Auswertung der TER und GFR standen jedoch nur Daten von 9 Patienten zur Verfügung.

### **5.5.2 $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC**

Insgesamt erhielten 89 Patienten ausschließlich eine Therapie mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC (Abbildung 22 und 23).

### **Kumulative Aktivität von weniger als 5 GBq**

11 Patienten wurden mit  $^{90}\text{Y}$  und einer kumulativen Aktivität von weniger als 5 GBq behandelt.

### **Auswertung der TER**

Zur Auswertung standen Daten von nur 9 Patienten zur Verfügung.

### **Auswertung der GFR**

Für die Auswertung standen von 3 Patienten Daten zur Verfügung.

### **Kumulative Aktivität von 5 bis $< 10$ GBq**

Das Kollektiv bestand aus 37 Patienten die eine Therapie mit  $^{90}\text{Y}$  und eine kumulative Aktivität von  $\geq 5$  bis 10 GBq erhielten.

### **Auswertung der TER**

Von 33 Patienten standen Daten zur Auswertung zur Verfügung. In diesem Kollektiv nahm die TER von 84,0 % (SD = 18,8) zum Zeitpunkt T0 auf 76,6 % (SD = 18,5) zum Zeitpunkt T1 um 7,4 %-Punkte signifikant ab ( $p = 0,003$ ).

### **Auswertung der GFR**

Es standen Daten von 26 Patienten zur Verfügung, bei denen eine Reduktion der GFR um 9,9 %-Punkte von 97,4 % (SD = 26,2) zum Zeitpunkt T0 auf 87,5 % (SD = 23,5) zum Zeitpunkt T1 zu beobachten war. Diese Abnahme ist statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ).

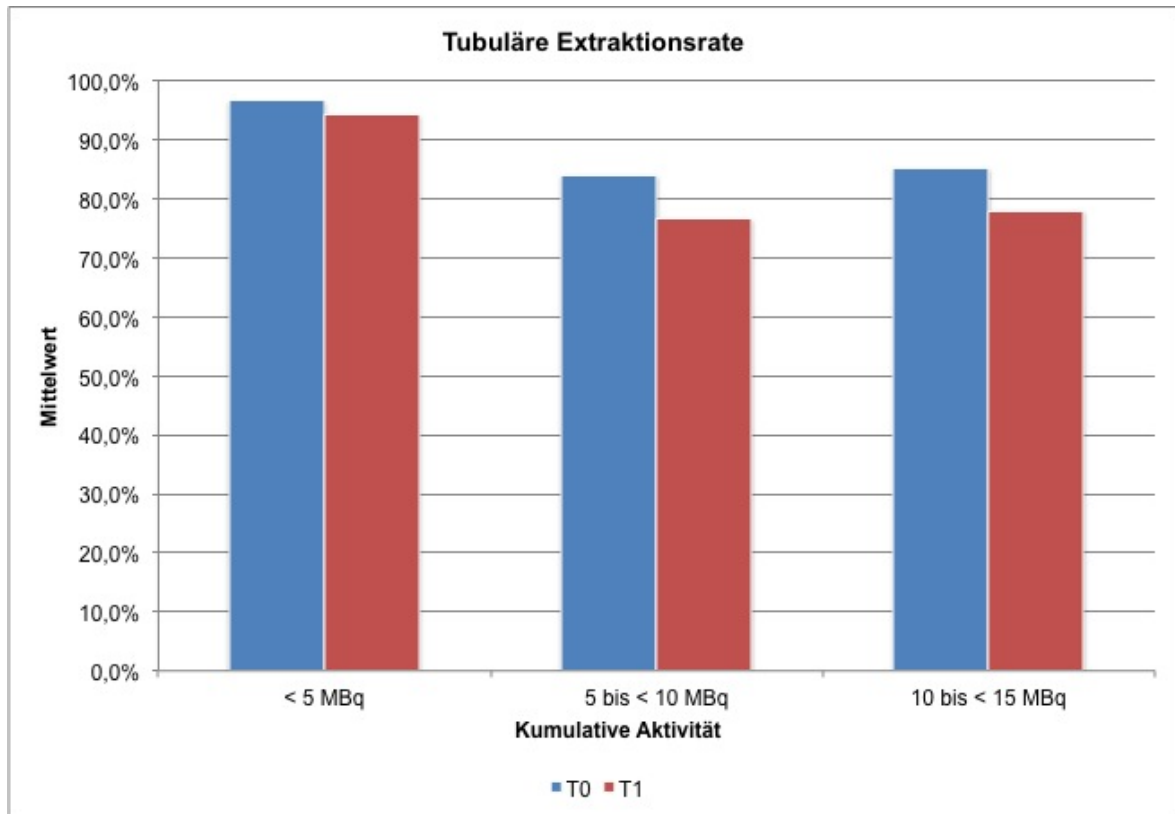


Abbildung 22: Tubuläre Extraktionsrate nach der applizierten <sup>90</sup>Yttrium-Aktivität betrachtet

### Kumulative Aktivität von 10 bis < 15 GBq

Insgesamt erhielten 30 Patienten eine Therapie mit <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-TOC und 10 bis 15 GBq.

### Auswertung der TER

Zur Auswertung kamen Daten von 27 Patienten, bei denen es zu einer Abnahme der TER von 85,2 % (SD = 17,5) zum Zeitpunkt T0 auf 78,0 % (SD = 14,4) zum Zeitpunkt T1 kam. Diese Reduktion um 7,2 %-Punkte ist mit  $p = 0,002$  signifikant.

### Auswertung der GFR

Für die Auswertung standen Daten von 16 Patienten zur Verfügung. Es kam im Rahmen der Therapie zu einer statistisch signifikanten Abnahme ( $p = 0,008$ ) der GFR um 13,8 %-Punkte von 106,5 % (SD = 20,9) zum Zeitpunkt T0 auf 92,7 % (SD = 21,1) zum Zeitpunkt T1.

### Kumulative Aktivität von 15 bis < 20 GBq

Das Patientenkollektiv bestand aus 8 Patienten.

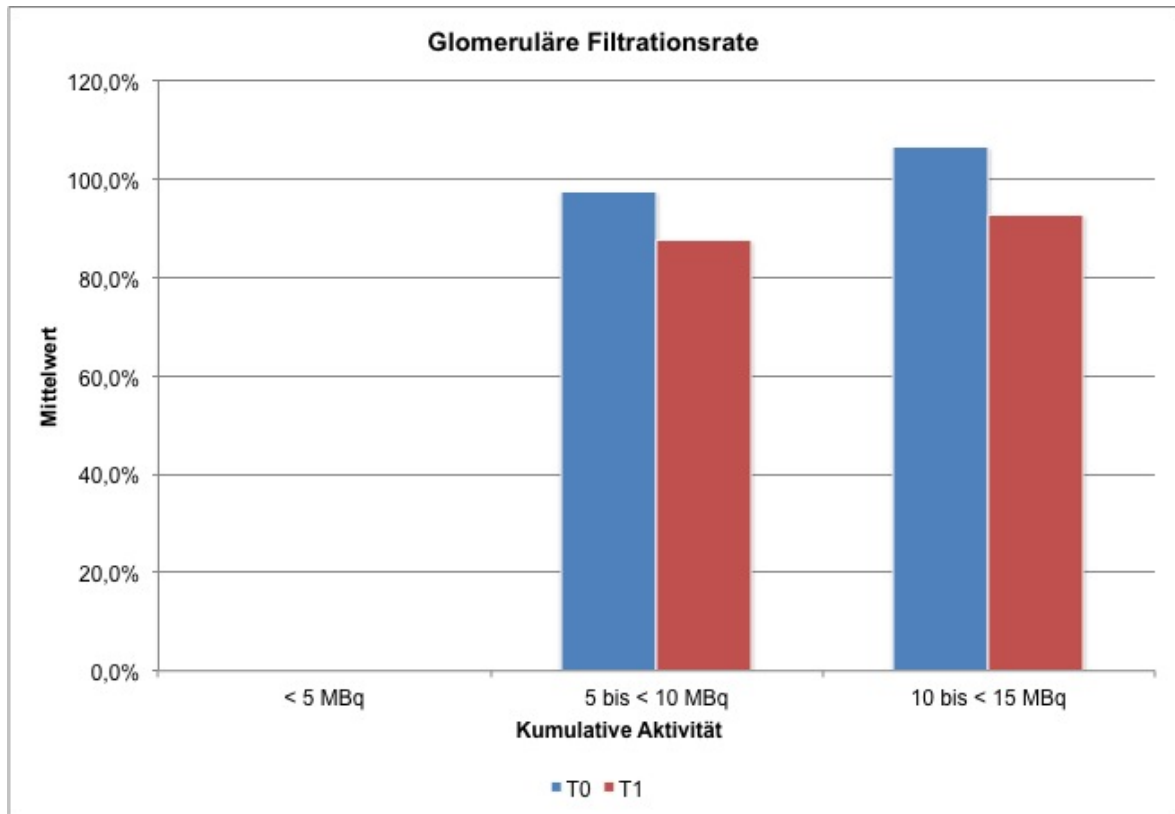


Abbildung 23: Glomeruläre Filtrationsrate nach der applizierten  $^{90}\text{Y}$ trium-Aktivität betrachtet

#### Kumulative Aktivität von $\geq 20 \text{ GBq}$

Das Kollektiv bestand aus 3 Patienten.

#### 5.5.3 Kombinationstherapie mit $^{177}\text{Lu}$ tetium-DOTA-TATE und $^{90}\text{Y}$ trium-DOTA-TOC

239 Patienten wurden mit einer Kombination aus  $^{177}\text{Lu}$ tetium und  $^{90}\text{Y}$ trium behandelt (Abbildung 24 und 25).

#### Kumulative Aktivität von 5 bis < 10 GBq

Eine entsprechende kumulative Aktivität erhielten 24 Patienten.

#### Auswertung der TER

Für die Auswertung standen Daten von 21 Patienten zur Verfügung. In dieser Gruppe kam es zu einer signifikanten ( $p = 0,027$ ) Abnahme der TER, vom Zeitpunkt T0 von 86,1 % (SD = 17,4) auf 78,3 % (SD = 15,4) zum Zeitpunkt T1, um 7,8 %-Punkte.



### Auswertung der GFR

Zur Auswertung kamen Daten von 20 Patienten, bei denen es zu einer signifikanten ( $p = 0,035$ ) Reduktion der GFR um 8,6 %-Punkte vom Zeitpunkt T0 (GFR = 103,9 % [SD = 22,6]) zum Zeitpunkt T1 (GFR = 95,3 % [SD = 16,7]) kam.

### Kumulative Aktivität von 10 bis < 15 GBq

Insgesamt erhielten 51 Patienten eine entsprechende kumulative Aktivität.

### Auswertung der TER

Es standen Daten von 44 Patienten zur Verfügung. Bei dem Patientenkollektiv kam es zu einer signifikanten Abnahme ( $p > 0,01$ ) der TER von 82,9 % (T0, SD = 16,1) auf 74,8 % (T1, SD = 14,9) um 8,1 %-Punkte.

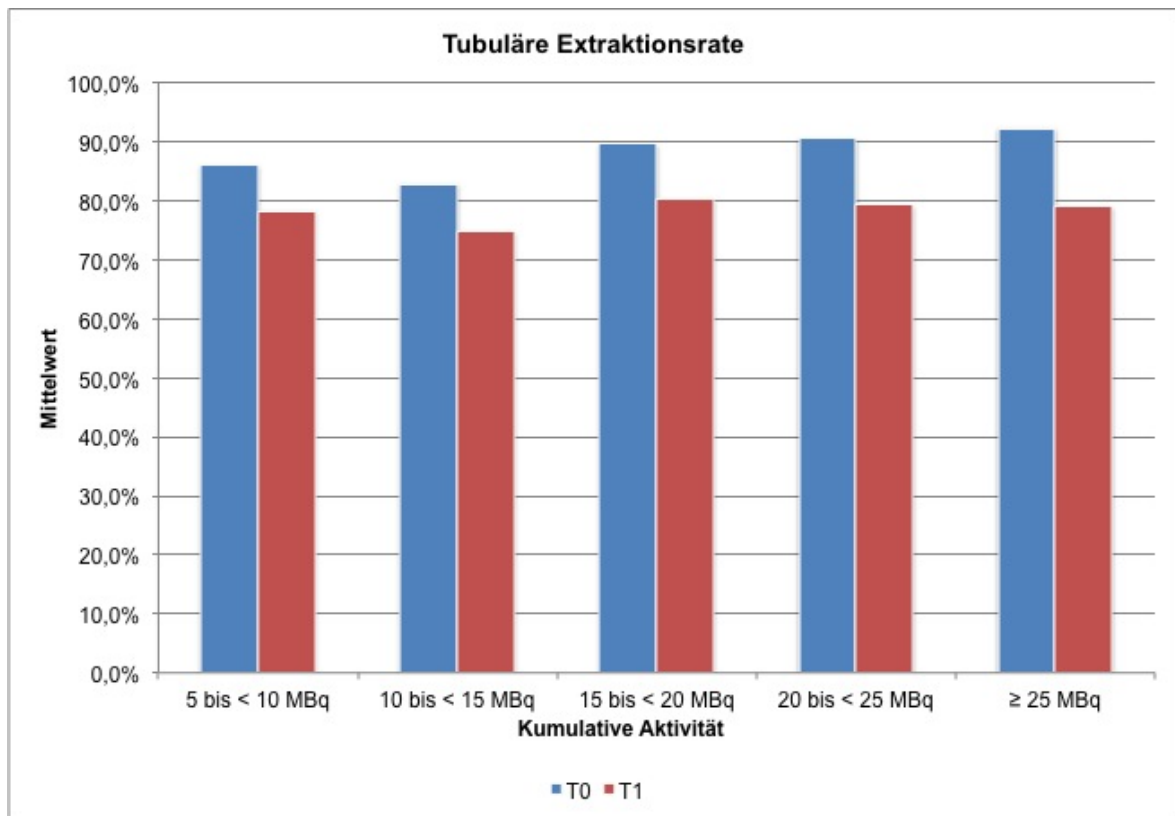


Abbildung 24: Tubuläre Extraktionsrate je nach applizierter Aktivität von  $^{177}\text{Lu}$  und  $^{90}\text{Y}$ .

### Auswertung der GFR

Von 45 Patienten standen Daten zur Auswertung zur Verfügung. Es war eine nicht signifikante ( $p = 0,086$ ) Abnahme der GFR, vom Zeitpunkt T0 (GFR = 97,2 %; [SD = 23,3]) zum Zeitpunkt T1 (GFR = 92,4 %; [SD = 23,5]) um 4,9 %-Punkte, zu beobachten.

### Kumulative Aktivität von 15 bis < 20 GBq

62 Patienten erhielten eine kumulative Aktivität von 15 bis < 20 GBq.

#### Auswertung der TER

Für die Auswertung der TER standen Daten von 59 Patienten zur Verfügung, bei denen es zu einer signifikanten Abnahme ( $p < 0,01$ ), von 89,6 % (SD = 18,6) zum Zeitpunkt T0 auf 80,3 % (SD = 14,1) zum Zeitpunkt T1, um 9,3 %-Punkte kam.

#### Auswertung der GFR

Es konnten Daten von 47 Patienten ausgewertet werden. Dabei war eine signifikante Minderung ( $p = 0,031$ ) um 5,6 %-Punkte von 100,7 % (SD = 18,5) zum Zeitpunkt T0 auf 95,1 % (SD = 19,5) zum Zeitpunkt T1 zu konstatieren.

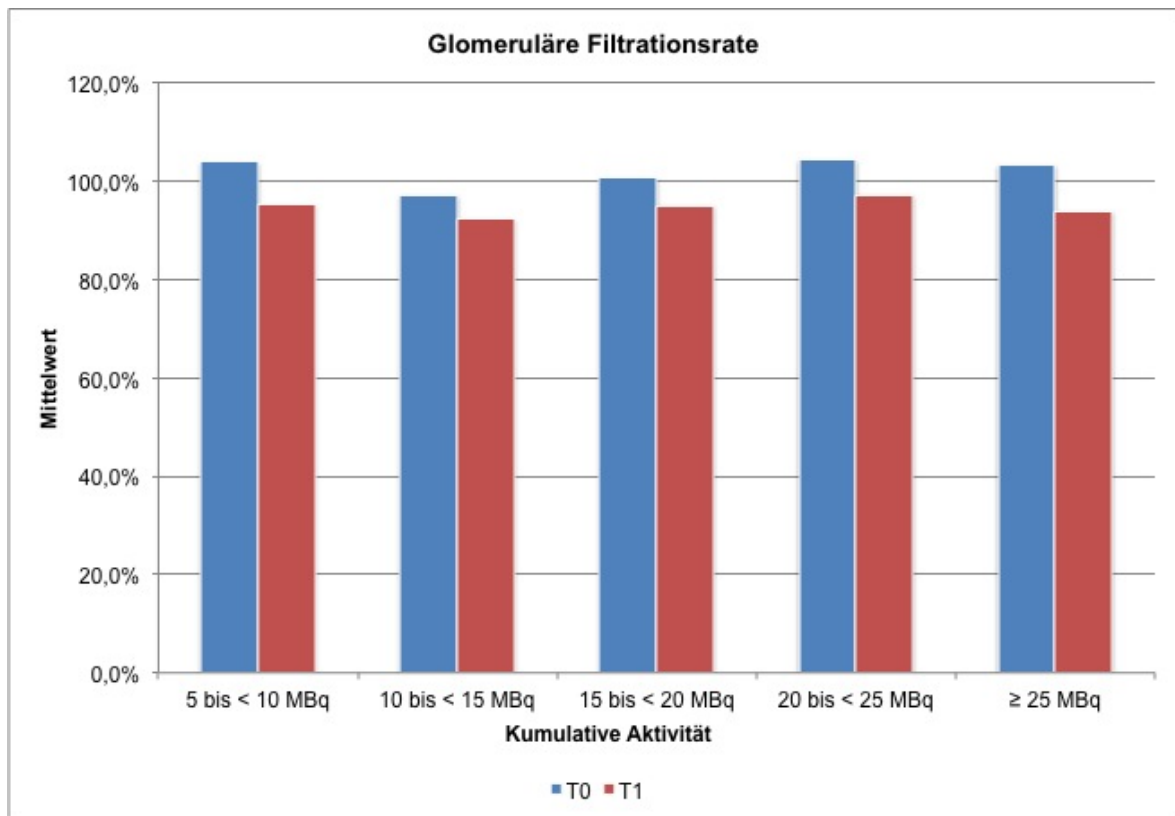


Abbildung 25: Glomeruläre Filtrationsrate je nach applizierter Aktivität von  $^{177}\text{Lu}$  und  $^{90}\text{Y}$ .

### Kumulative Aktivität von 20 bis < 25 GBq

Diese Gruppe bestand aus 54 Patienten.

### Auswertung der TER

Von 47 Patienten kamen Daten zur Auswertung. Bei dem Patientenkollektiv war eine signifikante Reduktion ( $p < 0,01$ ) der TER, von 90,6 % (SD = 23,1) zum Zeitpunkt T1 auf 79,3 % (SD = 16,2) zum Zeitpunkt T1 um insgesamt 11,3 %-Punkte, zu beobachten.

### Auswertung der GFR

Bei der GFR kamen Daten von 41 Patienten zur Auswertung. Die beobachtete Abnahme der GFR von 104,4 % (SD = 30,7) zum Zeitpunkt T0 auf 97,3 % (SD = 24,5) zum Zeitpunkt T1 um 7,1 %-Punkte ist statistisch signifikant ( $p = 0,011$ ).

### Kumulative Aktivität von $\geq 25$ GBq

Eine kumulative Aktivität von mehr als 25 GBq erhielten insgesamt 48 Patienten.

### Auswertung der TER

Für die Auswertung der TER standen Daten von 41 Patienten zur Verfügung. Es war eine signifikante Minderung ( $p < 0,01$ ) um insgesamt 13,3 %-Punkte von 92,3 % (SD = 23,3) zum Zeitpunkt T0 auf 79,0 % (SD = 16,0) zum Zeitpunkt T1 zu beobachten.

### Auswertung der GFR

Es kamen Daten von 32 Patienten zur Auswertung. Die beobachtete Reduktion der GFR von 103,3 % (SD = 31,4) zum Zeitpunkt T0 auf 93,9 % (SD = 20,6) um 9,4 %-Punkte ist statistisch signifikant ( $p = 0,006$ ).

## 6 Diskussion

In den Jahren 2001 bis einschließlich 2008 wurden in der Klinik für Nuklearmedizin (heute Klinik für Molekulare Radiotherapie) an der Zentralklinik Bad Berka 497 Patienten mittels peptidvermittelter Radiorezeptorthherapie wegen eines metastasierten neuroendokrinen Tumors behandelt. In dieser Arbeit wurden von 425 Patienten die Nierenfunktionsdaten ausgewertet. Dies entspricht einer Einschlussrate von 85,5 %.

### 6.1 Patienten

Es wurden 191 Frauen und 234 Männer therapiert (Geschlechterverteilung von 44,9 % zu 55,1 %).

Die Altersstruktur entspricht im Wesentlichen einer Normalverteilung. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 65. und dem 75. Lebensjahr.

### 6.2 Radionuklid

#### Betrachtung der TER

Bei der tubulären Extraktionsrate kam es, unabhängig vom applizierten Radionuklid, zu einer leichten Abnahme. Es ist eine Reduktion von 7 %-Punkten ( $^{177}\text{Lutetium}$ -Gruppe) bis 9,5 %-Punkten ( $^{177}\text{Lutetium}$ - $^{90}\text{Yttrium}$ -Gruppe) zu konstatieren. Auffällig sind die Ausgangswerte der mit  $^{90}\text{Yttrium}$  therapierten Patienten, die 7,3 %-Punkte über der  $^{177}\text{Lutetium}$ -Gruppe und 1,7 %-Punkte über der  $^{177}\text{Lutetium}$ - $^{90}\text{Yttrium}$ -Gruppe lagen.

#### Betrachtung der GFR

Bei Auswertung der glomerulären Filtrationsrate fällt auf, dass die Reduktion wesentlich inhomogener ist. Auch hier ist zu konstatieren, dass die mit  $^{90}\text{Yttrium}$  therapierten Patienten im Durchschnitt die höchsten Ausgangswerte aufweisen, gleichzeitig mit 12,3 %-Punkten aber auch die größte Abnahme der GFR zeigten.

#### Beurteilung

Bei der Entscheidung, welches Radionuklid appliziert wird, spielt neben der Tumorgroße und der Ausbreitung der Metastasen auch die Nierenfunktion eine erhebliche Rolle. Bei niedrigeren Ausgangswerten kommt eher  $^{177}\text{Lutetium}$ , bei höheren eher  $^{90}\text{Yttrium}$  zum Einsatz (Baum et al. 2015).

Valkema et. al. (Valkema et al. 2005) fanden in einer 2005 durchgeführten Studie eine jährliche Reduktion der Kreatinin-Clearance bei 28 mit  $^{90}\text{Yttrium}$  behandelten Patienten

von 7,3 % und bei 37 mit  $^{177}\text{Lu}$  behandelten Patienten von 3,8 %. Bei den Ausgangswerten der Kreatinin-Clearance gab es hier einen nicht signifikanten Unterschied von 92,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> in der  $^{90}\text{Y}$ -Gruppe zu 93,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> in der  $^{177}\text{Lu}$ -Gruppe.

Die beschriebenen Effekte sind im Wesentlichen auf die Eigenschaften der applizierten Nuklide zurückzuführen. Die maximale abgegebene Energie von  $^{90}\text{Y}$  beträgt 2270 keV, die maximale Eindringtiefe im Gewebe beträgt 12 mm bei einer Halbwertszeit von 2,7 Tagen. Dem gegenüber steht eine maximale Energie von 497 keV und eine maximale Eindringtiefe von 2 mm bei einer Halbwertszeit von 6,7 d für  $^{177}\text{Lu}$  (de Jong et al. 2005). Trotz kürzerer Halbwertszeit hat  $^{90}\text{Y}$  größere Auswirkungen auf die renale Funktionseinheit, bedingt durch die abgegebene Energie und Eindringtiefe.  $^{90}\text{Y}$  hat so einen direkten Einfluss auf die Glomeruli,  $^{177}\text{Lu}$  nicht (Kunikowska et al. 2013, Bodei et al. 2008).

### 6.2.1 Abhängigkeit vom Risikofaktor Diabetes mellitus

#### Betrachtung der TER

Betrachtet man die Patienten unter dem Gesichtspunkt des Risikofaktors Diabetes mellitus, so findet man eine ähnliche Verteilung wie im letzten Abschnitt beschrieben. In allen drei Patientengruppen ohne Diabetes-Erkrankung ( $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  und die Kombination) liegen die Ausgangswerte unter denen der Gruppen mit Diabetes. Jedoch ist die Abnahme der Nierenfunktion in der Diabetes-Gruppe stärker ausgeprägt. Unabhängig vom Radionuklid sind diese Unterschiede zwischen den Diabetes und Nicht-Diabetes-Gruppen nicht signifikant.

#### Betrachtung der GFR

Das Verteilungsmuster der Reduktion der GFR ist identisch zur TER. Es fällt allerdings auf, dass bei den mit  $^{177}\text{Lu}$  behandelten Patienten ein signifikanter Unterschied ( $p=0,015$ ) zwischen der Diabetes und der Nicht-Diabetes-Gruppe besteht.

#### Beurteilung

Sowohl nach Auswertung der TER, als auch der GFR lässt sich eine statistisch signifikante leichte Abnahme der Nierenfunktion feststellen. Die Unterschiede zwischen den Diabetes und den Nicht-Diabetes-Gruppen sind, bis auf die GFR der  $^{177}\text{Lu}$ -Gruppe, nicht signifikant. Die Abnahme der Nierenfunktion zwischen den einzelnen Radionukliden, als auch innerhalb der Radionuklidgruppen (Diabetes vs. Nicht-Diabetes), ist annähernd gleich groß. Festzuhalten bleibt, dass sich die Diabeteserkrankung, in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv, nicht negativ auf die Nierenfunktion ausgewirkt hat. Eine Korrelation von appliziertem Radionuklid und Diabetes mellitus kann weitgehend ausgeschlossen werden.

Obwohl ein langjähriger Diabetes in vielen Untersuchungen als Risikofaktor für eine Niereninsuffizienz im Rahmen einer RRT aufgeführt wird (Matovic 2012, Brans et al. 2007), gibt es mittlerweile auch Arbeiten, die dieses widerlegen. Kunikowska et al. untersuchte den Einfluss mehrerer Risikofaktoren auf die Nierenfunktion und konnte zeigen, dass der Einfluss eines Alters über 60 und eines Diabetes nicht signifikant ist. Die Patienten erhielten eine Therapie mit  $^{90}\text{Yttrium}$ -DOTA-TOC in einer Gruppe und eine Kombination aus  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE/  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC in einer zweiten Gruppe. (Kunikowska et al. 2013). Valkema et al. untersuchte ebenfalls zwei Gruppen ( $^{177}\text{Lutetium}$  vs.  $^{90}\text{Yttrium}$ ). Eine Signifikanz für Diabetes als einzigen Risikofaktor konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Valkema et al. 2005). Insofern decken sich die Ergebnisse im Wesentlichen mit denen der vorliegenden Arbeit. Die Auswahl der Patienten beider angeführten Untersuchungen war jedoch deutlich geringer.

### 6.2.2 Abhängigkeit vom Risikofaktor arterielle Hypertonie

#### Betrachtung der TER

Abgesehen von der  $^{177}\text{Lutetium}$ -Gruppe zeigte sich, dass auch hier die Ausgangswerte der Hypertonie-Gruppen besser waren, als in den Gruppen normotensiver Patienten. Ebenfalls war zu beobachten, dass unabhängig vom verwendeten Radionuklid die TER bei den an Hypertonie Erkrankten stärker abnimmt, im Vergleich zu den Nicht-Hypertonie-Gruppen (jedoch nicht signifikant). Betrachtet man jede Gruppe einzeln, so ist die Abnahme der TER signifikant, das Ausmaß ist über alle Gruppen allerdings nahezu gleich.

#### Betrachtung der GFR

In diesem Patientenkollektiv zeigte sich ebenfalls, dass die Gruppe, die mit  $^{90}\text{Yttrium}$  therapiert wurde, sowohl bei den Patienten mit, als auch ohne arterielle Hypertonie, die besten Ausgangswerte hatten. Gleichzeitig fällt auf, dass bei diesen beiden Gruppen, der größte Abfall der GFR zu verzeichnen war - bei den normotensiven Patienten noch stärker, als bei den Hypertonikern.

Die Abnahme innerhalb der Radionuklid-Gruppen war jeweils nicht signifikant.

#### Beurteilung

Abgesehen von der GFR der mit  $^{177}\text{Lutetium}$  therapierten Gruppe ist die Abnahme sowohl von TER, als auch von GFR innerhalb der Gruppen signifikant. Vergleicht man jedoch die Abnahme der TER bzw. GFR von Nicht-Hypertonie- mit Hypertonie-Gruppe kann, außer bei der TER der  $^{177}\text{Lutetium}/^{90}\text{Yttrium}$ -Gruppe, keine Signifikanz nachgewiesen werden.

## 6.3 Diabetes mellitus

Betrachtet man die Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, fällt auf, dass sowohl bei der TER als auch bei der GFR die Ausgangswerte der Diabetiker über denen der Nicht-Diabetiker liegen. Gleichzeitig ist aber auch zu konstatieren, dass die Abnahme von TER und GFR bei den Diabetikern stärker ausfällt.

Zu erklären ist die höhere TER und GFR bei den Diabetes-Patienten durch den gesteigerten renalen Plasmafluss und eine damit verbundene Hyperfiltration im Stadium I der diabetischen Nephropathie, um die überschüssige Glukose aus dem Blut zu eliminieren (Wascher 1998).

## 6.4 Arterielle Hypertonie

Unabhängig vom Nierenfunktionsparameter fällt auf, dass die Ausgangswerte sowohl bei den Hypertonikern als auch bei den Normotensiven jeweils keine wesentlichen Unterschiede aufweisen. Gleiches gilt auch für die Endwerte der GFR. Hier besteht kein signifikanter Unterschied, obwohl die arterielle Hypertonie in der Literatur im Allgemeinen als Risikofaktor für eine Einschränkung der Nierenfunktion und im Speziellen bei der Radiorezeptorthherapie gilt (Pach et al. 2012, Barone et al. 2005).

Der Unterschied der Ausgangs- und Endwerte der GFR zwischen der Hypertonie- und Nicht-Hypertoniegruppe ist auf den Bluthochdruck zurückzuführen. Beim Gesunden kommt es im Alter zu keinem nennenswerten Verlust der GFR. Menschen mit vaskulären Risikofaktoren hingegen erfahren eine deutliche Beschleunigung des altersbedingten Nierenfunktionsverlustes (Fliser 2008). Dementsprechend ist die Abnahme der GFR zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 der PRRT dieser Ursache geschuldet.

Bei den Endwerten der TER besteht kein signifikanter Unterschied. Jedoch ist dieser mit 3,3 %-Punkten deutlich ausgeprägter als bei der GFR. Bei den Hypertonie-Patienten nimmt die TER dementsprechend um 10,7 %-Punkte ab, im Gegensatz dazu nur um 7,4 %-Punkte bei den normotensiven Patienten.

Die Verminderung des effektiven renalen Plasmaflusses im Alter ist proportional stärker ausgeprägt als die der GFR – etwa 10 % per Dekade vom jüngeren Erwachsenenalter bis zum 80. Lebensjahr (Fliser 2008). Die MAG<sub>3</sub>-TER lässt Rückschlüsse auf den ERPF zu. Die stärkere Abnahme der TER in der Hypertonie-Gruppe lässt sich durch die ausgeprägtere Abnahme der Nierenfunktion begründen.

### 6.4.1 Abhängigkeit der Nierenfunktion von einer ACE-Hemmer-Einnahme

Untersucht man diese Patientengruppe nach der Einnahme von ACE-Hemmern, zeigen sich die im Folgenden beschriebenen Sachverhalte: Bei der TER sind keine signifikanten Änderungen zwischen T0 und T1 zu beobachten. Zwar liegen sowohl die Ausgangs- als auch die Endwerte der Gruppe mit ACE-Hemmer-Therapie über dem Niveau der Nicht-ACE-Hemmer-Gruppe, die Differenzen sind jedoch marginal.

Bei Betrachtung der GFR fällt auf, dass die T0-Werte der ACE-Hemmer-Gruppe signifikant über denen der Gruppe ohne ACE-Hemmer liegen. Die T1-Werte weisen keine signifikanten Unterschiede mehr auf, wenngleich die ACE-Hemmer-Gruppe bessere Werte aufweist. Im Rahmen der Therapie kommt es in der ACE-Hemmer-Gruppe (10,1 %-Punkte) zu einer deutlicheren Reduktion der GFR als in der Nicht-ACE-Hemmer-Gruppe (3,5 %-Punkte). Die Differenz beider Gruppen erweist sich als signifikant.

Angesichts der nachgewiesenen Nephroprotektion von ACE-Hemmern, überraschen diese Ergebnisse. Sowohl Rolleman (Rolleman 2007) in einer Studie an Ratten 2007, als auch Jaggi et al. (Jaggi et al. 2006) in einer bereits 2006 veröffentlichten Studie, kamen zu ähnlichen Resultaten. Mit drei Mechanismen versuchte Rolleman seine Befunde zu erklären:

1. Während der langfristigen ACE-Hemmer-Therapie kann eine kompensatorische Zunahme der intrarenalen Produktion von Angiotensin II durch nicht-ACE-abhängige Signalwege in einer erkrankten Niere auftreten (Wolf und Ritz 2005).
2. Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker bewirkt zunächst rückläufige Aldosteronspiegel, aber nach längerer Behandlung normalisieren sich die Aldosteronspiegel oder übertreffen sogar die Ausgangswerte, das so genannte 'Aldosteron Flucht' Phänomen (Wolf und Ritz 2005, Sato et al. 2006, Sato und Saruta 2003). Aldosteron fördert den Umbau von Nierengewebe durch Mechanismen, die unabhängig von Auswirkungen auf den Blutdruck oder den Salzhaushalt sind. Es induziert die Expression von Wachstumsfaktoren und Endothelin-1 (Krug et al. 2003, Gumz et al. 2003, Epstein 2006). Von Endothelin-1 wird angenommen, dass es eine zentrale Rolle bei der Ablagerung der extrazellulären Matrix und beim mitotischen Zelltod von Nierentubuluszellen spielt (Hoher et al. 1998, Clozel M 2005).
3. Ein verminderter renaler und intraglomerulärer Perfusionsdruck, verursacht durch ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker, kann einen Nierenschaden unterhalten oder gar weiter verschlechtern (Rolleman 2007).

Diese Befunde bestätigen sich auch beim Vergleich der Gruppen der Patienten ohne arterielle Hypertonie jeweils mit und ohne ACE-Hemmer-Therapie. Jedoch umfasst diese Gruppe der TER nur 14 Patienten und die der GFR nur 12 Patienten.



Die TER in der ACE-Hemmer-Gruppe nahm um 9,4 %-Punkte ab, wenngleich nicht signifikant. Im Gegensatz dazu die Nicht-ACE-Hemmer-Gruppe, bei der eine signifikante Abnahme um 7,0 %-Punkte zu verzeichnen war.

Die GFR verhält sich analog. Hier ist eine Reduktion in der ACE-Hemmer-Gruppe um 8,0 %-Punkte (nicht signifikant) und in der Nicht-ACE-Hemmer-Gruppe um 5,6 %-Punkte (signifikant) zu konstatieren. Beide Parameter liegen in der ACE-Hemmer-Gruppe um jeweils 2,4 %-Punkte über der Nicht-ACE-Hemmer-Gruppe. Jedoch waren nur die T1-Werte der TER bei der ACE-Hemmer-Gruppe signifikant ( $p=0,035$ ) schlechter, als in der Nicht-ACE-Hemmer-Gruppe.

### 6.5 Nephroprotektion

Sowohl bei der Aminosäure- als auch bei der Gelafusal-Nephroprotektion nahm die Nierenfunktion (TER und GFR) signifikant ab. In der Aminosäure-Gruppe war diese Abnahme etwas stärker ausgeprägt (TER 8,9 %-Punkte, GFR 6,8 %-Punkte) als in der Gelafusal-Gruppe (TER 8,0 %-Punkte, GFR 5,2 %-Punkte). Die Unterschiede in der Abnahme wie auch die Ergebnisse zum Zeitpunkt T1 sind marginal und statistisch nicht signifikant.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch zu bedenken, dass alle 425 Patienten eine Nephroprotektion mit einer Aminosäurelösung erhielten. Erst ab Mai 2006 wurde die zusätzliche Nephroprotektion mit Gelafusal eingeführt. Dies bedeutet, dass Patienten, die in diesem Zeitraum behandelt wurden, vor Mai 2006 nur die Aminosäurelösung und ab Mai 2006 sowohl Gelafusal zur Nephroprotektion erhielten.

Unabhängig von der supportiven Medikation, werden Aktivitätsfraktionierung und längere Intervalle zwischen den Zyklen als wichtige Mechanismen zur Nephroprotektion angesehen (Pach et al. 2012, Rolleman et al. 2007).

### 6.6 Applizierte Aktivität

#### 6.6.1 <sup>177</sup>Lutetium-DOTA-TATE

Es zeigte sich sowohl zwischen den Untergruppen mit entsprechend applizierter Aktivität, als auch innerhalb der Untergruppen im Vergleich von TER und GFR ein insgesamt inhomogenes Bild.

Allen Untergruppen gleich, war die stärkere Abnahme der TER im Vergleich zur GFR (3,5 - 8,1 %-Punkte vs. 0,6 - 5,6 %-Punkte). Dabei war die Reduktion nur in zwei Fällen signifikant (TER der Untergruppe  $\geq 10$  -  $< 15$  GBq und TER der Untergruppe  $\geq 15$  -  $< 20$  GBq). Dies bestätigt die naheliegende Vermutung, dass niedrigere kumulative Dosen zu keiner signifikanten Veränderung der Nierenfunktion führen. Andererseits überrascht, dass in den beiden Gruppen mit der höchsten applizierten Aktivität augenscheinlich keine signi-

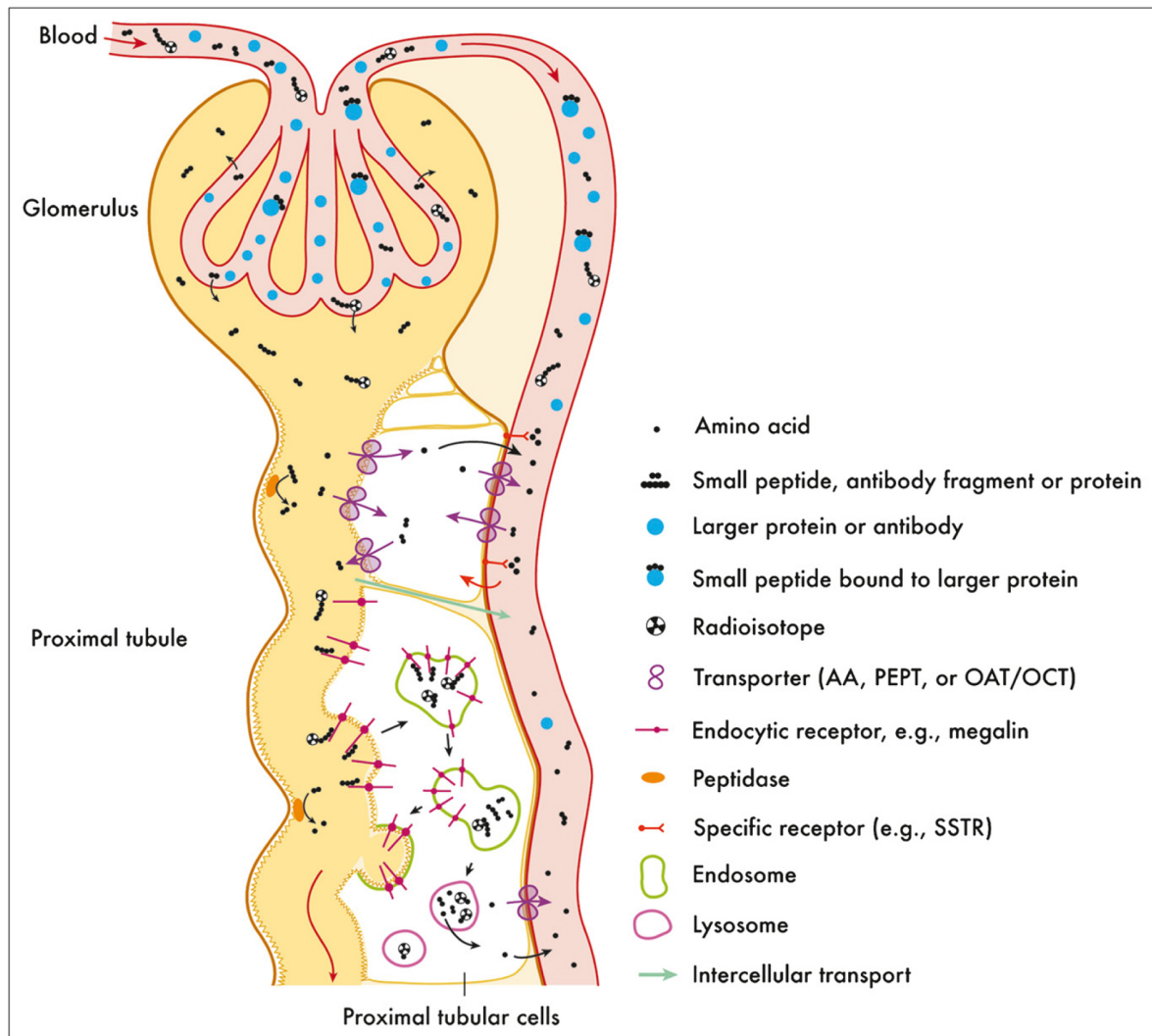


Abbildung 26: Überblick über biochemische Prozesse von Aminosäuren und Proteinen im Glomerulum und im proximalen Tubulus (Vegt et al. 2010)

fikante Beeinflussung der Nierenfunktion zu beobachten war. Bei eingehender Betrachtung der zwei Untergruppen mit einer Dosis von  $\geq 20 - < 25$  GBq und  $\geq 25$  GBq fällt auf, dass das Patientenkollektiv nur aus 11 bzw. 9 Patienten bestehen, hingegen die vorgenannten Untergruppen jeweils mindestens doppelt so groß waren. Die Gruppengrößen von 9 bzw. 11 Patienten lassen statistisch keinen sicheren Rückschluss zu.

### 6.6.2 $^{90}\text{Yttrium}$ -DOTA-TOC

Bei den mit Yttrium-therapierten Patienten zeigte sich, abgesehen von der Untergruppe mit weniger als 5 GBq, in allen weiteren Untergruppen eine signifikante Minderung der Nierenfunktion, wenngleich diese maximal knapp 10 %-Punkte betrug.

In den Untergruppen mit  $< 5$  GBq und  $\geq 15 - < 20$  GBq lag die Gruppengröße zwischen 3 und 9 Patienten. Die statistische Aussagekraft war damit deutlich eingeschränkt. Dementsprechend lassen die nicht-signifikanten Veränderungen der Nierenfunktion in der

Untergruppe mit  $\geq 5$  GBq, als auch die signifikanten Veränderungen in der Untergruppe mit  $\geq 15 - < 20$  GBq keine zweifelsfreien Rückschlüsse auf eine Grundgesamtheit zu.

### 6.6.3 Kombinationstherapie mit $^{177}\text{Lutetium}$ -DOTA-TATE und $^{90}\text{Yttrium}$ -DOTA-TOC

In dieser Gruppe fällt eine gewisse Analogie zur  $^{177}\text{Lutetium}$ -Gruppe auf. Über alle Untergruppen kam es zu einer signifikanten Verminderung der TER jeweils zwischen 8 und 11 %-Punkten. Eine signifikante Änderung der GFR fand sich ausschließlich in den Untergruppen mit  $\geq 5 - < 10$  GBq und  $\geq 15 - < 20$  GBq.

Bei allen Untergruppen ist mit einer Stärke von jeweils mehr als 20 Patienten von einer entsprechenden statistischen Wertigkeit auszugehen.

## 6.7 Zusammenfassende Beurteilung

Im Vergleich der  $^{177}\text{Lutetium}$ - und der  $^{90}\text{Yttrium}$ -Gruppen fiel auf, dass die Beeinflussung (Reduktion) der Nierenfunktion in der  $^{90}\text{Yttrium}$ -Gruppe stärker ausfiel. Vor allem bei der GFR war dieser Effekt zu beobachten.

Zurückzuführen ist diese Tatsache auf die Eigenschaften der applizierten Radionuklide. Die Energie ( $E_{\text{max}} = 2.270$  keV) als auch die Eindringtiefe ( $R_{\text{max}} = 12$  mm) ins Gewebe von  $^{90}\text{Yttrium}$  ( $T_{1/2} = 64$  h) ist größer als bei  $^{177}\text{Lutetium}$  ( $E_{\text{max}} = 497$  keV,  $R_{\text{max}} = 2$  mm,  $T_{1/2} = 6,7$  d) (Bodei et al. 2010).

Pach et al. fanden in einer 2011 veröffentlichten Studie ähnliche Ergebnisse (Pach et al. 2012). Primär wurde in der Arbeit die Wirkung von Lutetium vs. Yttrium vs. Kombination aus beiden auf einen neuroendokrinen Tumor untersucht, begleitend dazu im Langzeitverlauf jedoch auch Parameter wie Hämoglobin, Leukozyten und Kreatinin (Bodei et al. 2015). Die Abnahme der Nierenfunktion unter RRT ist letztlich aus klinischer Sicht nicht relevant und für die Patienten nicht beeinträchtigend.

# Literaturverzeichnis

- Al-Nahhas AA, Jafri RA, Britton KE, Solanki K, Bomanji J, Mather S, Carroll MA, Al-Janabi M, Frusciante V, Ajdinowic B, et al. 1988. Clinical experience with 99m Tc-MAG3, mercaptoacetyltriglycine, and a comparison with 99m Tc-DTPA. *European journal of nuclear medicine*, 14(9-10):453–462.
- Bares R, Müller-Schauenburg W, Franzius C. 2017. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin.
- Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F, Pauwels S. 2005. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med*, 46 Suppl 1:99S–106S.
- Baum R, Söldner J, Schmücking M, Niesen A. 2004. Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren. *Der Onkologe*, 10(10):1098–1110.
- Baum RP, Puranik AD, Kulkarni HR. 2015. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of neuroendocrine tumors: current state and future perspectives. *International Journal of Endocrine Oncology*, 2(2):151–158.
- Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G. 2008. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35(10):1847–1856.
- Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, Lepensky C, Kwekkeboom DJ, Baum RP, Krenning EP, Modlin IM. 2015. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(1):5–19.
- Bodei L, Pepe G, Paganelli G. 2010. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of neuroendocrine tumors with somatostatin analogues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 14(4):347–351.
- Brans B, Bodei L, Giammarile F, Linden O, Luster M, Oyen WJG, Tennvall J. 2007. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Gray". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(5):772–786.
- Clozel M SH. 2005. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan. *Ann Med*, 37(1):2–12.

- Cryer PE. 1992. Pheochromocytoma. *West J Med*, 156(4):399–407.
- de Jong M, Breeman WAP, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. 2005. Combination radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*, 46 Suppl 1:13S–17S.
- DeLellis R. 2004. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC WHO Classification of Tumours Series. IARC Press.
- Easton DF, Ponder MA, Cummings T, Gagel RF, Hansen HH, Reichlin S, Tashjian AH, Telenius-Berg M, Ponder BA. 1989. The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome. *Am J Hum Genet*, 44(2):208–215.
- Epstein M. 2006. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med*, 119(11):912–919.
- Feyrter F. 1952. Über die These von den peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen. *Acta Neurovegetativa*, 4(4-5):409–424.
- Fliser D. 2008. Nieren und Alter The kidneys in old age. *Dtsch Med Wochenschr*, 133(37):1835–1838.
- Forrer F. 2008. Targeted Radionuclide Therapy für Neuroendocrine Tumours. *Der Nuklearmediziner*, 31(2):114–131.
- Fottner C. 2007. Neuroendokriner Tumor des Magens. NET-Register, URL: <http://www.net-register.org>.
- Gumz ML, Popp MP, Wingo CS, Cain BD. 2003. Early transcriptional effects of aldosterone in a mouse inner medullary collecting duct cell line. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 285(4):F664–F673.
- Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer C. 2008. Endokrine Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. Zuckschwerdt Verlag.
- Hocher B, Rohmeiss P, Thöne-Reineke C, Schwarz A, Burst V, van der Woude F, Bauer C, Theuring F. 1998. Apoptosis in kidneys of endothelin-1 transgenic mice. *J Cardiovasc Pharmacol*, 31 Suppl 1:S554–S556.
- Jaggi JS, Seshan SV, McDevitt MR, Sgouros G, Hyjek E, Scheinberg DA. 2006. Mitigation of radiation nephropathy after internal alpha-particle irradiation of kidneys. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(5):1503–1512.

- Keller S Christine und Geberth. 2010. Praxis der Nephrologie. Dritte Aufl. Springer.
- Klöppel G, Perren A, Heitz PU. 2003. Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor: Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas. Dtsch Arztebl, 100:A 1932–1942.
- Krammer C. 2004. Evaluation der seitengetrenten MAG3-Nierenszintigraphie im Kindesalter unter Anwendung eines künstlichen neuronalen Netzes [Dissertation]. LMU München.
- Krug AW, Grossmann C, Schuster C, Freudinger R, Mildenerberger S, Govindan MV, Gekle M. 2003. Aldosterone stimulates epidermal growth factor receptor expression. J Biol Chem, 278(44):43060–43066.
- Kuhlmann U, Walb D. 2008. Nephrologie: Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren. Georg Thieme Verlag.
- Kunikowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A, Pawlak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikolajczak R. 2013. Nephrotoxicity after PRRT - still a serious clinical problem? Renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu-DOTATATE. Endokrynol Pol, 64(1):13–20.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. 2008. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol, 26(13):2124–2130.
- Matovic M. 2012. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors: Case series. Archive of Oncology, 20(3-4):143–148.
- Müller-Suur R, Durnad E. 2003. Nierenfunktionsbestimmung mit Clearance: Methoden und Indikationen. Der Nuklearmediziner, 26:181–188.
- Oberndorfer S. 1907. Karzinoide Tumoren des Dünndarmes. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 1:426–429.
- Pach D, Sowa-Staszczak A, Kunikowska J, Królicki L, Trofimiuk M, Stefanska A, Tomaszuk M, Glowa B, Mikolajczak R, Pawlak D, Jabrocka-Hybel A, Hubalewska-Dydejczyk AB. 2012. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)–results and side-effects of the radioisotope 90Y-DOTA TATE, 177Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. Radiother Oncol, 102(1):45–50.
- Pearse AG. 1969. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem, 17(5):303–313.

- Ponder BA. 1984. Screening for familial medullary thyroid carcinoma: a review. *J R Soc Med*, 77(7):585–594.
- Quack I, Rump L. 2009. Niere und Hypertonie. *Der Internist*, 50(4):410–422.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, , all other Frascati Consensus Conference participants, (ENETS) ENTS. 2006. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*, 449(4):395–401.
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. 2007. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*, 451(4):757–762.
- Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. 1993. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg*, 217(4):385–390.
- Rolleman EJ. 2007. Kidney Protection During Receptor Radionuclide Therapy. Erasmus University Rotterdam.
- Rolleman EJ, Krenning EP, Bernard BF, de Visser M, Bijster M, Visser TJ, Vermeij M, Lindemans J, de Jong M. 2007. Long-term toxicity of [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in rats. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 34(2):219–227.
- Rüster C, Wolf G. 2007. Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie. *Der Nephrologe*, 2(5):325–332.
- Sato A, Saruta T. 2003. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens*, 16(9 Pt 1):781–788.
- Sato A, Saruta T, Funder JW. 2006. Combination therapy with aldosterone blockade and renin-angiotensin inhibitors confers organ protection. *Hypertens Res*, 29(4):211–216.
- Sayeg Y, Sayeg M, Baum R, Kulkarni H, Presselt N, Mäder I, Kunze A, Sängler J, Hörsch D, Bonnet R. 2014. Neuroendokrine Neoplasien der Lunge. *Pneumologie*, 68(07):456–477.
- Scherübl H, Klöppel G. 2009. Neuroendokrine Neoplasien des Rektums auf dem Vormarsch – ein Update. *Z Gastroenterol*, 47:365–371.
- Taylor A, Eshima D, Alazraki N. 1987. 99mTc-MAG3, a new renal imaging agent: preliminary results in patients. *European journal of nuclear medicine*, 12:510–514.

- Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, Barone R, Walrand S, Kooij PPM, Bakker WH, Lasher J, Krenning EP. 2005. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med*, 46 Suppl 1:83S–91S.
- Vegt E, de Jong M, Wetzels JFM, Masereeuw R, Melis M, Oyen WJG, Gotthardt M, Boerman OC. 2010. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med*, 51(7):1049–1058.
- Waller DG, Keast CM, Fleming JS, Ackery DM. 1987. Measurement of glomerular filtration rate with technetium-99m DTPA: comparison of plasma clearance techniques. *J Nucl Med*, 28(3):372–377.
- Wascher T. 1998. Mikroalbuminurie bei Diabetes-praxisrelevante Diagnostik und Therapieentscheidung. *Journal für Hypertonie-Austrian Journal of Hypertension*, 2(1):15–19.
- Williams ED, Sandler M. 1963. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*, 281(7275):238–239.
- Wolf G, Ritz E. 2005. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int*, 67(3):799–812.
- Yee LF, Mulvihill SJ. 1995. Neuroendocrine disorders of the gut. *West J Med*, 163(5):454–462.
- Zajic T, Moser E. 2004. Procedure guidelines for dynamic renal scintigraphy - Verfahrensanweisung zur dynamischen Nierenfunktionsszintigraphie. *Nuklearmedizin*, 43(5):177–180.



# Danksagung

Ohne die folgenden Personen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Richard P. Baum für die Überlassung des Themas, als auch der dazugehörigen Patientendaten sowie für die regelmäßige Versorgung mit Hinweisen zu den aktuellsten Fachartikeln. Für die Begleitung dieser Arbeit mit sanftem, jedoch stetigem Nachdruck hinsichtlich meiner Motivation bedanke ich mich herzlich.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus danke ich, dass er über seine Professur an der Friedrich-Schiller-Universität Jena diese Promotion ermöglicht hat.

Ganz herzlich danke ich den Bibliothekarinnen der Zentralklinik Bad Berka. Die in Auftrag gegebenen Literaturrecherchen haben sie mit sehr viel Engagement ausgeführt.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Bruder Marcus. Ohne seine Hilfe wären die Tiefen der Statistik nicht zur durchdringen und deren Untiefen nicht zu umschiffen gewesen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Sigrun und Klaus Lutterberg, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme. Eure Hilfe bedeutet mir mehr, als sich überhaupt jemand vorstellen kann. Das war schon immer so und beschränkt sich nicht nur auf diese Arbeit. Dafür bin ich euch ewig dankbar.

Größter Dank jedoch, gilt meinen beiden Kindern Helene und Georg, die mich regelmäßig, auf liebste Art und Weise, an die wirklich wichtigen Dinge des Lebens erinnert haben.

# Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Prof. Dr. med. Richard P. Baum
- Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Bad Berka, 9. November 2018

Sebastian Lutterberg